



Eficacia, seguridad y parámetros predictivos de eventos adversos del tratamiento de inmunoterapia oral en niños alérgicos a proteínas de huevo y leche de vaca. Evolución de parámetros inmunológicos humorales a lo largo del seguimiento

Marta Vázquez Ortiz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

“Eficacia, seguridad y parámetros predictivos de eventos adversos del tratamiento de inmunoterapia oral en niños alérgicos a proteínas de huevo y leche de vaca. Evolución de parámetros inmunológicos humorales a lo largo del seguimiento”

Memoria presentada por
Marta Vázquez Ortiz
para optar al título de Doctor en Medicina

Trabajo realizado bajo la dirección de la Profesora M. Anunciación Martín Mateos
en la Sección de Alergia e Inmunología Clínica
del Hospital Sant Joan de Déu (Universitat de Barcelona)

Línea de investigación: Fisiopatología de las enfermedades médicoquirúrgicas
Grupo de investigación: Fisiopatología de las enfermedades fetales y pediátricas
Departamento de Obstetricia-Ginecología, Pediatría, Radiología y Anatomía
Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona



María Anunciación Martín Mateos, Profesora Titular de Pediatría de la Universidad de Barcelona y Directora del proyecto de investigación que configura la Tesis Doctoral titulada:

“Eficacia, seguridad y parámetros predictivos de eventos adversos del tratamiento de inmunoterapia oral en niños alérgicos a proteínas de huevo y leche de vaca. Evolución de parámetros inmunológicos humorales a lo largo del seguimiento”

de la Licenciada en Medicina y Cirugía **Marta Vázquez Ortiz**,

Certifica que:

Marta Vázquez Ortiz ha trabajado bajo mi dirección en el proyecto que constituirá su Tesis Doctoral, cumpliendo dicho proyecto todos los requisitos de un trabajo de investigación original, por lo que puede ser presentado para su defensa como Tesis Doctoral.

En Barcelona, a 17 de septiembre de 2013

Firmado

Prof. MA Martín Mateos

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mi hermano, que siempre me convencieron de que las cosas se consiguen con esfuerzo. Gracias por estar ahí siempre.

A Pablo, por sus ánimos, su cariño y su sentido común.

A la Dra. Martín Mateos, por su apoyo y su confianza en mí en todo momento. Gracias por haberme enseñado tanto durante estos años.

A la Dra. Plaza, por haber confiado en mí y haberme permitido desarrollar esta tesis doctoral.

A todos los compañeros de la Sección de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Sant Joan de Déu, por su apoyo durante estos años y por su enorme ayuda en el seguimiento de los pacientes.

A Silvia, Mónica, Maite, Manolita y Antje, las enfermeras de la Sección, por su dedicación a los niños alérgicos y sus familias.

A Montse, por su optimismo y su cariño.

A Laia, por sus grandes ideas y consejos.

A Martín, gran profesional y mejor persona, gracias por estar ahí siempre.

A la Dra. Katharina Bluemchen, del Hospital Charité de Berlín, por sus buenas ideas para este trabajo.

Al Dr. Robert Boyle, del Imperial College London, por sus ánimos y comentarios positivos.

A la Dra. Raquel Iniesta, por sus consejos sobre la estadística.

A Gemma Rubí, que confió en nuestro trabajo y nos ayudó con las determinaciones de IgA e IgG4.

A los Dres. Manel Juan y Mariona Pascal, Inmunólogos del Hospital Clínic, por sus enseñanzas y su apoyo.

A los técnicos del laboratorio de Inmunología del Hospital Clínic, por su ayuda. En especial, a Noemí, por su profesionalidad y su cariño.

A Inma Ferrer, Mireia, Araceli y Rosa, de Laboratorio de Sant Joan de Déu, por su tiempo y ayuda.

A mis compañeros de Máster de Alergia -Maraba, Chapman, María y Mar- por sus ánimos y por el tiempo que hemos pasado juntos.

A mis compañeros de Pediatría del Hospital Sant Joan de Déu, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Institut Universitari Dexeus y St Mary's Hospital London, por disfrutar juntos de nuestra profesión y hacer que ir a trabajar cada día haya sido siempre agradable.

A mis amigos, dispersos por Europa, por su alegría y sus ánimos.

Y, finalmente, a todos los niños alérgicos que hemos tratado y a sus familias, por su voluntad y esfuerzo. En especial, a Ona y Bet, que me inspiraron para hacer esta tesis doctoral.

ÍNDICE

	Página
Publicaciones y premios	10
Abreviaturas	13
Índice de tablas y figuras	15
Definición de conceptos	18
Capítulo I: Introducción	
1. Alergia	
1.1. Conceptos	21
1.2. Epidemiología	21
1.3. Fisiopatología	22
1.3.1. Hipersensibilidad	22
1.3.2. Sensibilización alérgica	22
1.3.3. Reacción alérgica inmediata	24
1.3.4. Reacción alérgica tardía e inflamación alérgica crónica	25
1.3.5. Atopia vs. tolerancia inmunológica a alérgenos. Papel de células T reguladoras	27
1.3.6. Marcha atópica. Papel del defecto de barrera epitelial	28
2. Alergia alimentaria	29
2.1. Conceptos	29
2.2. Epidemiología	30
2.3. Fisiopatología	30
2.3.1. Sensibilización por vía gastrointestinal versus tolerancia oral	31
2.3.2. Otras vías de sensibilización primaria a alérgenos alimentarios	34
2.3.3. Proteínas alérgicas de leche de vaca y huevo	34
2.3.3.1. Leche de vaca	34
2.3.3.2. Huevo	35

2.4. Historia natural	36
2.4.1. Datos epidemiológicos	36
2.4.2. Fisiopatología del desarrollo de tolerancia natural en alérgicos alimentarios	39
2.5. Manifestaciones clínicas	40
2.5.1. Manifestaciones clínicas inmediatas (alergia alimentaria mediada por IgE)	41
2.5.1.1. Órganos potencialmente afectados	42
2.5.1.2. Anafilaxia	42
2.5.1.3. Clasificación de gravedad	43
2.5.1.4. Factores implicados en la gravedad de las reacciones. Co-factores	44
2.5.2. Manifestaciones clínicas no inmediatas	45
2.5.2.1. Entidades con mecanismo exclusivamente no mediado por IgE	45
2.5.2.2. Entidades mixtas	46
2.6. Diagnóstico	47
2.6.1. Anamnesis	47
2.6.2. Exploración física	48
2.6.3. Pruebas complementarias	48
2.6.3.1. Determinación de IgE	48
2.6.3.2. Dieta de exclusión	50
2.6.3.3. Prueba de exposición al alimento	50
2.6.4. Particularidades del diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE	50
2.7. Seguimiento. Estimación del desarrollo de tolerancia natural	51
2.8. Manejo terapéutico	52
2.8.1. Tratamiento agudo de reacciones alérgicas	52
2.8.1.1. Tratamiento de reacciones leves	54
2.8.1.2. Tratamiento de la anafilaxia	54
2.8.2. Evitación del alérgeno alimentario	55
2.8.2.1. Posibles vías de exposición al alérgeno	55
2.8.2.2. Dietas de exclusión	56
2.9. Impacto en la salud y la calidad de vida	59
2.9.1. Reacciones accidentales	60
2.9.2. Impacto nutricional	61
2.9.3. Afectación de la calidad de vida	62
2.9.4. Repercusión económica	63

3. Otras enfermedades alérgicas	63
3.1. Introducción	63
3.2. Dermatitis atópica	64
3.2.1. Generalidades	64
3.2.2. Patogenia	64
3.2.3. Diagnóstico	65
3.2.4. Evaluación de gravedad	65
3.2.5. Impacto en la calidad de vida	67
3.2.6. Tratamiento	67
3.3. Asma	67
3.3.1. Epidemiología	67
3.3.2. Concepto y patogenia	68
3.3.3. Diagnóstico	68
3.3.4. Clasificación de gravedad	70
3.3.5. Tratamiento	71
3.3.5.1. Educación sanitaria	71
3.3.5.2. Medidas de control ambiental	71
3.3.5.3. Tratamiento farmacológico. Inmunoterapia	72
3.3.5.4. Reevaluación periódica	75
3.4. Rinitis alérgica	76
3.4.1. Generalidades	76
3.4.2. Concepto	76
3.4.3. Patogenia	76
3.4.4. Diagnóstico	77
3.4.5. Tratamiento	77
4. Tratamientos experimentales para alergia alimentaria	79
4.1. Introducción	79
4.2. Tratamientos alérgeno-específicos	79
4.2.1. Inmunoterapia oral	79
4.2.1.1. Concepto	79
4.2.1.2. Mecanismo de acción	80
4.2.1.3. Bibliografía disponible al implementar el proyecto y actual	81
4.2.1.4. Eficacia	82
4.2.1.5. Seguridad	83

4.2.1.6. Limitaciones actuales	84
4.2.2. Inmunoterapia sublingual	89
4.2.3. Inmunoterapia subcutánea	89
4.2.4. Inmunoterapia epicutánea	89
4.2.5. Inmunoterapia con péptidos	89
4.2.6. Inmunoterapia con proteínas recombinantes hipoalergénicas	90
4.3. Tratamientos alérgeno-inespecíficos	90
4.3.1. Anti-IgE monoclonal humanizado	90
4.3.2. Medicina tradicional china	91
4.3.3. Probióticos y prebióticos	91
4.3.4. Bloqueo de mediadores vasoactivos	92
Capítulo II: Justificación, hipótesis y objetivos del trabajo	
1. Justificación del presente trabajo	94
2. Hipótesis	96
3. Objetivos	96
Capítulo III: Metodología	
1. Diseño del estudio	99
2. Pacientes	99
3. Procedimientos	101
3.1. Prueba de exposición doble ciego controlada con placebo	101
3.2. Protocolo de inmunoterapia oral a huevo y leche de vaca	102
4. Variables de estudio	103
4.1. Eficacia	103
4.2. Seguridad	104
4.3. Parámetros predictivos de reacciones adversas durante ITO	104
4.4. Parámetros asociados a desarrollo de tolerancia natural a huevo	106
4.5. Evolución de parámetros inmunológicos	106
5. Estudio estadístico	106

Capítulo IV: Resultados I, ITO a huevo

1. Población de estudio	109
2. Eficacia	109
3. Seguridad	111
4. Factores predictivos de reacciones adversas	115
5. Factores asociados a desarrollo de tolerancia natural a huevo	122
6. Evolución de parámetros inmunológicos	124

Capítulo V: Resultados II, ITO a leche de vaca

1. Población de estudio	126
2. Eficacia	127
3. Seguridad	128
4. Parámetros predictivos de reacciones adversas	131
5. Evolución de parámetros inmunológicos	137
6. Comparación de resultados de eficacia y seguridad de ITO a huevo y leche de vaca	137

Capítulo VI: Discusión y conclusiones

1. Discusión	139
2. Conclusiones	156
3. Síntesis final	160

Bibliografía	161
---------------------	-----

Anexos

I. Información sobre inmunoterapia oral para los padres del paciente y documento de consentimiento informado	174
II. Figuras sobre evolución de parámetros inmunológicos durante ITO a huevo	185
II. Figuras sobre evolución de parámetros inmunológicos durante ITO a leche	196

PUBLICACIONES Y PREMIOS

PUBLICACIONES

- Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Domínguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, Plaza AM. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg allergic children. Aceptado para publicación en Clin Exp Allergy (6 Noviembre 2013).

doi: 10.1111/cea.12233

Clinical & Experimental Allergy, 1–12

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

ORIGINAL ARTICLE Clinical Allergy

Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children

M. Vazquez-Ortiz, M. Alvaro, M. Piquer, O. Dominguez, A. Machinena, M. A. Martín-Mateos and A. M. Plaza
Paediatric Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

- Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Juan M, Alsina L, Martín-Mateos MA, Plaza AM. Serum allergen-specific IgA is not associated with natural or induced tolerance to egg in children. Allergy 2013; DOI: 10.1111/all.12217.

BRIEF COMMUNICATION

Serum allergen-specific IgA is not associated with natural or induced tolerance to egg in children

M. Vazquez-Ortiz¹, M. Pascal², M. Juan², L. Alsina¹, M. A. Martín-Mateos¹ & A. M. Plaza¹

¹Paediatric Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona; ²Immunology Department, CDB, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Spain

To cite this article: Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Juan M, Alsina L, Martín-Mateos MA, Plaza AM. Serum allergen-specific IgA is not associated with natural or induced tolerance to egg in children. *Allergy* 2013; DOI: 10.1111/all.12217.

- Vazquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gibert M, Giner-Muñoz MT, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. Clin Exp Allergy 2013; 43(1): 92-102.

doi: 10.1111/cea.12012

Clinical & Experimental Allergy, 43, 92–102

© 2012 Blackwell Publishing Ltd

ORIGINAL ARTICLE Clinical Allergy

Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test

M. Vázquez-Ortiz, M. Álvaro-Lozano, L. Alsina, M. B. Garcia-Paba, M. Piquer-Gibert, M. T. Giner-Muñoz, J. Lozano, O. Domínguez-Sánchez, R. Jiménez, M. Díaz, M. A. Martín-Mateos and A. M. Plaza-Martín
Allergy and Clinical Immunology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

- Alvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M, et al. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. Eur J Pediatr 2012; 171 (9): 1389-95.

Eur J Pediatr (2012) 171:1389–1395
DOI 10.1007/s00431-012-1739-z

ORIGINAL ARTICLE

Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year

Montserrat Álvaro · Ma Teresa Giner ·
Marta Vázquez · Jaime Lozano · Olga Domínguez ·
Mónica Piquer · Marcia Días · Rosa Jiménez ·
Ma Anunciación Martín · Laia Alsina · Ana Ma Plaza

Received: 3 March 2012 / Accepted: 3 April 2012 / Published online: 11 May 2012
© Springer-Verlag 2012

ARTÍCULOS ENVIADOS PARA PUBLICACIÓN

- Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Alsina L, Lozano J, Jiménez-Feijoo R, Ginet MT, et al. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve diagnostic performance in predicting tolerance in egg-allergic children. En segunda revisión en Clin Exp Allergy (enviado en Julio 2013).
- Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Alsina L, Martin-Mateos MA, Plaza AM, Juan M. Celular and humoral immune responses to ovalbumin and ovomucoid in children with egg allergy. Effect of oral immunotherapy and differential characteristics in severe cases. Artículo en preparación.

PREMIOS EN CONGRESOS INTERNACIONALES

- Beca de Viaje para el II Congreso “Food Allergy and Anaphylaxis Meeting” de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) por los trabajos “Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy with raw egg white” y “Serum sIgG4, but not sIgA, is involved in induced and natural tolerance to egg allergens” (Febrero 2013).
- Premio como presentación destacada en la sesión de alergia alimentaria del II Congreso “Paediatric Allergy and Asthma Meeting” de la EAACI por el trabajo “Specific oral tolerance induction to raw egg white in children” (Octubre 2011).
- Premio como mejor abstract en la sesión sobre tratamiento en alergia alimentaria en el XXX Congreso de la EAACI por el trabajo “Allergic reactions to cow’s milk doses and trigger factors in 67 allergic children during maintenance phase of specific oral tolerance induction” (Junio 2011).

PREMIOS Y BECAS DE INVESTIGACIÓN

- Beca de Investigación 2010 de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica por el proyecto “Inducción de tolerancia oral específica en niños alérgicos a huevo. Estudio de los mecanismos inmunológicos implicados en el tratamiento y en la adquisición de tolerancia natural al alérgeno”. Cuantía 7.500 euros.
- Premio de Investigación 2011 del Instituto de Estudios de Huevo por el proyecto “Estudio de los mecanismos inmunológicos implicados en la inmunoterapia oral y en la adquisición de tolerancia natural en niños alérgicos a huevo”. Cuantía 10.000 euros.
- “Mentorship Award 2013” de la EAACI para realizar una estancia formativa en el Hospital Charité de Berlín, Alemania, por el proyecto “Learning about peanut oral immunotherapy” bajo la dirección de la Dra K. Blümchen.

ABREVIATURAS

- ABC:** área bajo la curva
- AH:** alergia a proteínas de huevo de gallina
- AINES:** fármacos antiinflamatorios no esteroideos
- APLV:** alergia a proteínas de leche de vaca
- CH:** clara de huevo
- COR:** características operativas del receptor
- CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud
- DE:** desviación estándar
- EAACI:** Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
- FI:** fase de inducción de inmunoterapia oral alérgeno específica
- FM:** fase de mantenimiento de inmunoterapia oral alérgeno específica
- Fox p 3:** Forkhead box protein 3
- GEMA:** Guía Española para el Manejo del Asma
- Subgrupo RP:** subgrupo de niños que presentan reacciones por dosis de inmunoterapia oral durante todo el tiempo de seguimiento en inmunoterapia
- Subgrupo RT:** subgrupo de niños cuyas reacciones por dosis de inmunoterapia oral ceden a lo largo del seguimiento en inmunoterapia.
- IC:** intervalo de confianza
- IL:** interleucina
- IT:** inmunoterapia específica con alérgenos
- IFN:** interferón
- ITO:** inmunoterapia oral alérgeno específica
- ITO-H:** inmunoterapia oral a huevo de gallina
- ITO-LV:** inmunoterapia oral a leche de vaca
- LABA:** fármacos agonistas-beta de acción prolongada
- LV:** leche de vaca
- MALT:** tejido linfoide asociado a mucosas
- OVA:** ovoalbumina
- OVM:** ovomucoide
- PEDCCP:** prueba de exposición doble ciego controlada con placebo
- RIC:** rango intercuartílico

slgA: Inmunoglobulina A específica

slgE: Inmunoglobulina E específica

slgG4: Inmunoglobulina G4 específica

SPT: skin prick test

T0: determinación basal

T1: determinación a los 9-12 meses de la inclusión en el estudio

TGF: factor de crecimiento transformante

Th: linfocito T helper o colaborador

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Mediadores producidos por mastocitos, basófilos y eosinófilos	26
Tabla 2. Manifestaciones clínicas inmediatas y tardías por alergia alimentaria	41
Tabla.3. Clasificación de la gravedad de las reacciones alérgicas inmediatas a alimentos	44
Tabla 4. Listado de alimentos que contienen proteína de leche de vaca	58
Tabla 5. Listado de alimentos que contienen proteína de huevo	58
Tabla 6. Clasificación de la gravedad del asma en niños según Guía GEMA	70
Tabla 7. Tratamiento escalonado del asma en el niño mayor de 3 años según Guía GEMA	73
Tabla.8. Niveles de control en el asma infantil según Consenso ICON	75
Tabla 9. Características, resultados de eficacia y seguridad de estudios previos de ITO-LV	85
Tabla 10. Características, resultados de eficacia y seguridad de estudios previos de ITO-H	86
Tabla 11. Particularidades metodológicas de estudios previos de ITO-LV que pueden influir en la seguridad	87
Tabla 12. Particularidades metodológicas de estudios previos de ITO-H que pueden influir en la seguridad	88
Tabla 13. Parámetros clínicos e inmunológicos basales en grupo activo (ITO-H) y control	110
Tabla 14. Datos de seguridad de ITO-H, en la muestra completa de pacientes y en los subgrupos RT, RP y AP	113
Tabla 15. Parámetros basales en los subgrupos RT, RP y AP (ITO-H)	117
Tabla 16. Análisis de supervivencia que estudian diferencias en la resolución de reacciones durante ITO-H en base a los parámetros basales	118
Tabla 17. Rentabilidad diagnóstica de la sIgE a CH, OVA y OVM, y de sIgG4 a OVA, para predecir pertenecer al subgrupo RT durante ITO-H	121
Tabla 18. Utilidad de los parámetros basales para predecir la seguridad de ITO-H	121
Tabla 19. Parámetros basales en controles alérgicos a huevo que desarrollan tolerancia natural durante el seguimiento y en aquéllos que persisten alérgicos	123
Tabla 20. Parámetros inmunológicos 9-12 meses tras inicio de ITO-H en subgrupo RT y RP	124
Tabla 21. Parámetros basales en pacientes sometidos a ITO-LV	126

Tabla 22. Datos de seguridad en muestra global en ITO-LV, y subgrupos RT, RP y abandonos	129
Tabla 23. Parámetros basales en los subgrupos RT, RP y abandonos	133
Tabla 24. Análisis de supervivencia que estudian diferencias en la resolución de reacciones durante el seguimiento de ITO-LV en base a los parámetros basales	134
Tabla 25. Rentabilidad diagnóstica de la LV-sIgE, caseína-sIgE y caseína-SPT para predecir la pertenencia al subgrupo RT durante ITO-LV	136
Tabla 26. Utilidad de los parámetros basales para predecir la seguridad de ITO-LV, en cuanto a la gravedad, frecuencia y persistencia de reacciones a lo largo del seguimiento	136
Tabla 27. Parámetros inmunológicos 9-12 meses tras ITO-LV en subgrupos RT y RP	137
Tabla I.1 (Anexo I). Calendario de recogida de datos de seguridad durante ITO	181

FIGURAS

Fig.1. Mecanismos implicados en la sensibilización alérgica (a) y en la reacción alérgica inmediata (b)	23
Fig. 2. Subtipos de células T helper, citocinas implicadas y papel en la defensa frente a infecciones y en la enfermedad	24
Fig.3. Mecanismos implicados en la fase tardía de la inflamación alérgica	25
Fig. 4. Mecanismos de control de la respuesta inmune alérgeno-específica por parte de las células T reguladoras	28
Fig. 5. Tipos de reacciones adversas a alimentos	29
Fig. 6. Mecanismos de tolerancia oral versus alergia	32
Fig. 7. Curva de supervivencia para desarrollo de tolerancia en cohorte italiana de APLV	37
Fig.8. Curva de supervivencia para desarrollo de tolerancia en cohorte española de AH	37
Fig.9. Curva de supervivencia para el desarrollo de tolerancia en una cohorte estadounidense de APLV	38
Fig. 10. Curva de supervivencia para el desarrollo de tolerancia en una cohorte estadounidense de AH	39
Fig.11. Protocolo de manejo inicial de las reacciones alérgicas inmediatas en Urgencias	53
Fig. 12. Productos que contienen leche de vaca	56
Fig. 13. Productos que contienen huevo	56
Fig. 14. Índice Scrad para la evaluación de la gravedad de la dermatitis atópica	66
Fig.15. Algoritmo diagnóstico de asma según Guía GEMA	69
Fig.16. Tratamiento de la crisis asmática del niño según Guía GEMA	72

Fig. 17. Algoritmo terapéutico de la rinitis alérgica de acuerdo a Guía ARIA	78
Fig.18. Diagrama de flujo y resultados de eficacia de ITO-H	111
Fig. 19. Análisis de supervivencia para la resolución de reacciones por dosis de ITO-H a lo largo del seguimiento	114
Fig. 20. Análisis de supervivencia para la resolución de reacciones por ITO-H, estratificado en base a la gravedad de la reacción en la prueba de exposición basal	118
Fig.21. Curva COR mostrando la rentabilidad diagnóstica de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM en relación a la pertenencia al subgrupo RT durante ITO-H	120
Fig.22. Curva COR mostrando la rentabilidad diagnóstica de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM en relación a la pertenencia al subgrupo RT durante ITO-H	120
Fig.23. Diagrama de flujo y resultados de eficacia de ITO-LV	127
Fig.24. Análisis de supervivencia para la resolución de reacciones por dosis de ITO-LV a lo largo del seguimiento	130
Fig.25. Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para la resolución de reacciones por ITO-LV, estratificado en base a la gravedad de la reacción en prueba de exposición basal	134
Fig.26. Curva COR mostrando la rentabilidad diagnóstica de SPT y sIgE a LV y caseína en relación a la pertenencia al subgrupo RT durante ITO-LV	135

Anexo II

Fig. II.1. Evolución de SPT, sIgE, sIgG4 y sIgA entre T0 y T1 en el total de pacientes sometidos a ITO-H	185-186
Fig. II.2. Evolución de SPT, sIgE, sIgG4 y sIgA entre T0 y T1 en subgrupo RT	187-188
Fig.II.3. Evolución de SPT, sIgE, sIgG4 y sIgA entre T0 y T1 en subgrupo RP	189-190
Fig.II.4. Evolución de SPT, sIgE, sIgG4 y sIgA entre T0 y T1 en grupo control	191-192
Fig.II.5. Evolución de SPT, sIgE, sIgG4 y sIgA entre T0 y T1 en controles que desarrollan tolerancia natural	193-194

Anexo III

Fig.III.1. Evolución de SPT y sIgE a LV y caseína entre T0 y T1 en el total de pacientes sometidos a ITO-LV	196
Fig.III.2. Evolución de SPT y sIgE a LV y caseína entre T0 y T1 en subgrupo RT	197
Fig.III.3. Evolución de SPT y sIgE a LV y caseína entre T0 y T1 en subgrupo RP	198

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

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

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

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

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

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

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

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

Dermatitis atópica: enfermedad cutánea inflamatoria pruriginosa.

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

Desensibilización completa: elevación de la dosis umbral que desencadena reacción alérgica en un paciente por medio de un determinado tratamiento, logrando la ausencia de reactividad clínica a una ración normal (200 ml de leche de vaca o 1 huevo entero) mientras se reciben dosis regulares del tratamiento.

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

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

Inmunoterapia específica con alérgenos: práctica de administrar cantidades crecientes de un producto alérgico a un individuo alérgico con el fin de mejorar sus síntomas en exposiciones posteriores al alérgeno causal.

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

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

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

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

Tolerancia oral inducida: consecución de la ausencia de manifestaciones clínicas tras la ingesta de un alimento al que el paciente era alérgico, mediante un tratamiento y que se mantiene tras suspender éste durante un período prolongado de semanas o meses. Cuando este período de “lavado” es de semanas, algunos autores lo denominan *sustained unresponsiveness* o “arreactividad sostenida”.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. ALERGIA

1.1. Conceptos

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

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

La porción de la molécula de alérgeno que se une específicamente a la IgE o al receptor de membrana de las células T o B se denomina **epítopo** [1] o determinante antigénico. Los epítomos pueden ser secuenciales (lineales), si están determinados por aminoácidos contiguos en la estructura primaria de la proteína, o conformacionales, es decir, integrados por aminoácidos de diferentes regiones que están en íntima proximidad debido al plegamiento de la molécula.

1.2. Epidemiología

Las enfermedades de causa alérgica (alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinitis y asma alérgico) son un problema de salud pública muy prevalente en países desarrollados y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas. En Europa, se estima que afecta a un 25-30% de la población [4].

1.3. Fisiopatología

1.3.1. Hipersensibilidad

Junto a los procesos de autoinmunidad, la alergia se engloba dentro de las reacciones de **hipersensibilidad**, que se definen como respuestas inmunológicas a antígenos inocuos que llevan a reacciones sintomáticas con la re-exposición. Clásicamente, las reacciones de hipersensibilidad se han clasificado en los 4 tipos descritos por Gell y Coombs en 1963 [1]:

- Tipo I, denominada “hipersensibilidad inmediata”. Es una reacción mediada por IgE, que induce la liberación de histamina y otros mediadores de mastocitos y basófilos. Es el mecanismo implicado en la anafilaxia por alergia alimentaria y en la rinitis o asma alérgica en su componente agudo.
- Tipo II, denominada “hipersensibilidad citotóxica”, que implica anticuerpos IgG o IgM unidos a antígenos de la superficie o matriz celular, lo que lleva a la fijación de complemento.
- Tipo III, “hipersensibilidad por inmunocomplejos”, que implican complejos circulantes antígeno-anticuerpo que inducen la fijación de complemento.
- Tipo IV, “hipersensibilidad retardada”, mediadas por células T. Es el mecanismo implicado en determinados procesos alérgicos de presentación no inmediata. Este tipo IV puede dividirse en 3 grupos: a) respuesta de células Th tipo 1 (Th1), mediadas por interferon (IFN)-gamma, que activa macrófagos e induce respuesta inflamatoria, implicada en la dermatitis de contacto; b) respuesta de células Th2 con activación predominante de eosinófilos, que producen inflamación, implicada en la fase crónica del asma y la rinitis alérgica; c) respuesta de células T citotóxicas, que producen daño tisular, implicado en algunas formas de dermatitis de contacto.

1.3.2. Sensibilización alérgica

La reacción alérgica requiere de la **sensibilización** previa, es decir de la producción de sIgE frente al alérgeno, que se une a la superficie de mastocitos y basófilos [1]. A continuación, describiremos este proceso (Fig. 1) [5]. El alérgeno, inhalado, ingerido o en contacto con la superficie cutánea, es procesado por la célula dendrítica, que es una célula presentadora de antígenos. Ésta migra al nódulo linfático, donde estimula a células Th naive (Th0) que contienen receptores específicos para ese antígeno. Las células Th0 son células indiferenciadas CD4+ que pueden liberar citocinas de las diferentes líneas celulares (Th1, Th2, Th17, Th22, Th9) y que pueden diferenciarse hacia cualquiera de estos tipos celulares en función de las señales

de células y quimiocinas del microentorno, induciendo diferentes tipos de respuesta inflamatoria (Fig. 2). En sujetos genéticamente predispuestos, las células Th0, en presencia de interleucina (IL) 4, se diferencian a células Th2, que liberan más IL4 e IL13. Ambas citocinas actúan sobre el linfocito B, induciendo la producción de anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno. Para que esto ocurra, el linfocito B naíve ha tenido que unirse también al alérgeno mediante receptores específicos, internalizarlo, procesarlo y presentar sus péptidos antigénicos -junto a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II- al receptor antigénico de la célula Th2. De esta unión entre el linfocito B y la célula Th2, en presencia de IL4 e IL13 producidas por la célula Th2, se deriva un cambio en la clase de Ig producida por el linfocito B, que pasa de ser IgM a ser IgE. A continuación, se produce una expansión clonal de linfocitos B memoria productores de sIgE frente al alérgeno. Así, estos anticuerpos IgE específicos pueden unirse a los receptores de alta afinidad de la superficie de mastocitos y basófilos (FcεRI), dando lugar al estado de sensibilización alérgica. Los mastocitos se localizan y maduran en tejido conjuntivo. Los basófilos, como los eosinófilos, maduran en médula ósea y se localizan en el torrente circulatorio, pudiendo migrar a determinados tejidos, como piel, tracto respiratorio o gastrointestinal [6].

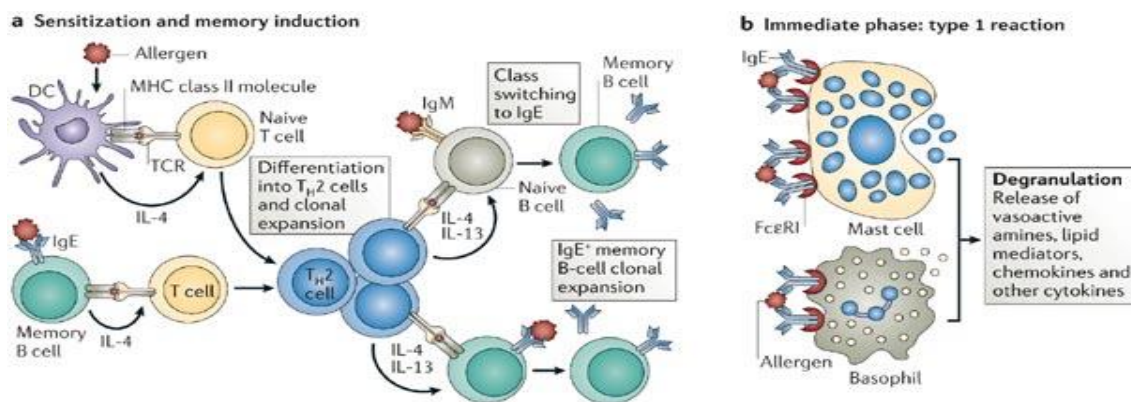


Fig.1. Mecanismos implicados en la sensibilización alérgica (a) y en la reacción alérgica inmediata (b) [5].

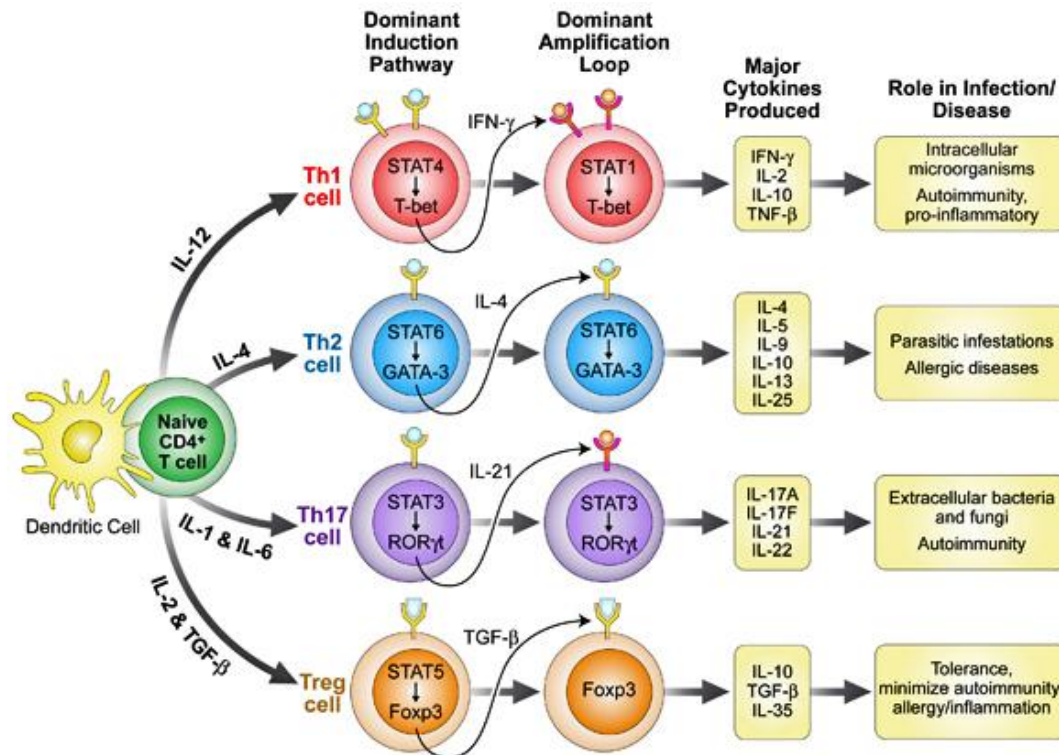


Fig. 2. Subtipos de células T helper, vías de inducción y amplificación dominantes, citocinas implicadas y papel en la defensa frente a infecciones y en la enfermedad [7].

1.3.3. Reacción alérgica inmediata

Tras el proceso de sensibilización, ante una re-exposición al alérgeno, éste puede unirse a la IgE. De la interacción entre dos complejos IgE-alérgeno en la superficie de mastocitos y basófilos (*cross-linking*), se deriva la liberación de mediadores químicos preformados (Tabla 1), como histamina, o de rápida formación, como prostaglandinas y leucotrienos, que dan lugar a las manifestaciones clínicas de la reacción alérgica inmediata (de tipo I o mediada por IgE) (Fig. 1). Así, los principales efectos de la histamina son [6]:

- Vasodilatación sistémica, que explica el eritema cutáneo y que puede llevar a la hipotensión arterial por shock distributivo en caso de liberación masiva de histamina en la anafilaxia.
- Aumento de permeabilidad vascular, que explica el edema cutáneo, el edema del epitelio respiratorio -que lleva a la estenosis de la vía aérea a nivel glótico o bronquial- y puede contribuir a la hipotensión en la anafilaxia.
- Contracción del músculo liso bronquial (broncoconstricción) y gastrointestinal (hiperperistaltismo, dolor).

De forma similar, las prostaglandinas D2 y F2-alfa, producidas fundamentalmente por mastocitos, tienen efecto broncoconstrictor y vasodilatador periférico. Los leucotrienos C4, D4

y E4 tienen efecto broncoconstrictor e incrementan la permeabilidad vascular y la producción de moco [6].

1.3.4. Reacción alérgica tardía e inflamación alérgica crónica

Asimismo, durante la reacción alérgica inmediata se liberan otros mediadores y citocinas que potencian la respuesta inflamatoria, reclutando eosinófilos y neutrófilos y activando linfocitos T en los tejidos diana, que pueden dar lugar a respuestas tardías varias horas después de la exposición al alérgeno, con clínica similar a la de la reacción inmediata (Fig. 3, Tabla 1). Las citocinas IL5, clave en la activación de eosinófilos, IL9 y otras de más reciente conocimiento, como IL33, IL31 e IL25, contribuyen a la respuesta Th2 [8].

Por otra parte, la exposición al alérgeno mantenida en el tiempo puede producir inflamación alérgica crónica, que es en esencia una respuesta de hipersensibilidad tipo IV, en la que predominan eosinófilos y linfocitos Th2 activados reclutados en tejidos diana o tejidos expuestos al alérgeno (piel, tracto gastrointestinal y/o respiratorio). De ello se deriva un daño tisular que afecta su estructura y función [1]. Así, en el asma alérgico, la inflamación crónica lleva al remodelamiento de la vía aérea y a la pérdida de la reversibilidad en el patrón obstructivo característico. En la esofagitis eosinofílica, la inflamación crónica lleva a la alteración de la motilidad esofágica, produciendo disfagia o reflujo. En la enteropatía por proteínas, lleva a malabsorción, diarrea y fallo de medro del niño. En la inflamación crónica del asma y la dermatitis atópica también participan células Th1, induciendo apoptosis en células epiteliales [8].

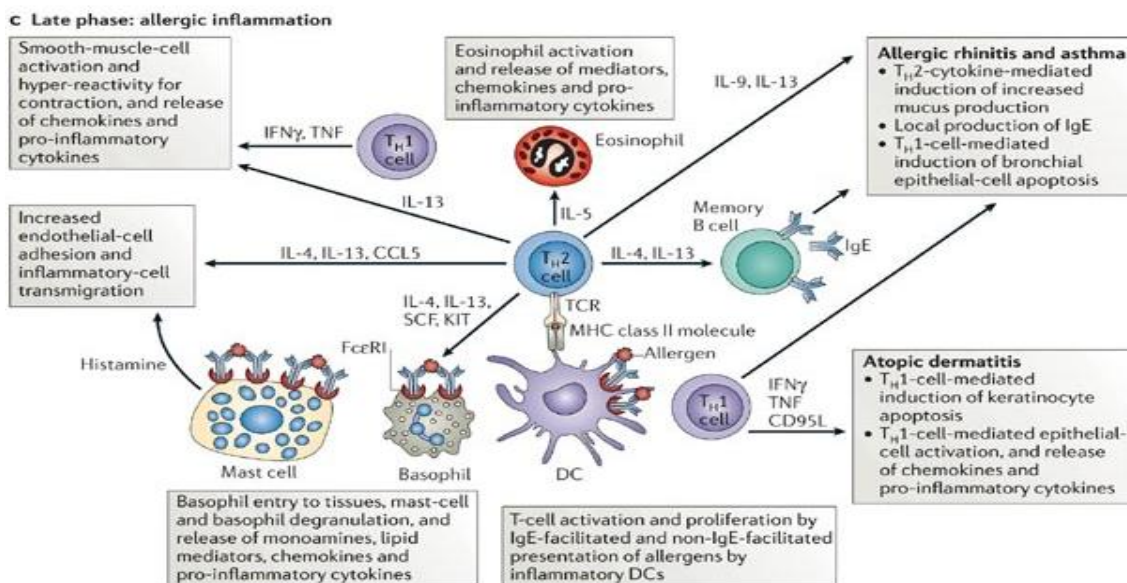


Fig.3. Mecanismos implicados en la fase tardía de la inflamación alérgica [5].

Tipo celular	Categoría de mediador	Mediador	Función / efectos patológicos	
Mastocitos y basófilos				
	Preformados y almacenados en los gránulos citoplásmicos	Histamina	Incrementa la permeabilidad vascular, estimula la contracción del músculo liso	
		Enzimas: proteasas neutras (triptasa y quimasa), hidrolasas ácidas, catepsina G, carboxipeptidasa	Degradan las estructuras microbianas, lesión/remodelado del tejido	
	Mediadores lipídicos principales sintetizados cuando se activan	prostaglandina D ₂	Vasodilatación, broncoconstricción, quimiotaxis de los neutrófilos	
		Leucotrienes C ₄ , D ₄ , E ₄	Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de permeabilidad vascular	
		Factor activador de las plaquetas	Quimiotaxis y activación de los leucocitos, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular	
	Citocinas sintetizadas cuando se activan	IL-3	Estimula la proliferación de los mastocitos	
		TNF-alfa, MIP-1 alfa	Estimulan inflamación/reacción de fase tardía	
		IL-4, IL-13	Producción de IgE, secreción de moco	
		IL-5	Estimula la producción y activación de los eosinófilos	
	Eosinófilos			
		Preformados y almacenados en los gránulos citoplásmicos	Proteína básica principal, proteína catiónica eosinófila	Tóxica para helmintos, bacterias y células huésped
			Peroxidasa eosinófila, hidrolasas lisosómicas, lisofosfolipasa	Degradan las paredes celulares de helmintos y protozoos; lesión/remodelado del tejido
	Mediadores lipídicos principales sintetizados cuando se activan	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄	Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de permeabilidad vascular	
	Citocinas sintetizadas cuando se activan	IL-3, IL-5, GM-CSF	Estimula la producción y activación de los eosinófilos	
		IL-8, IL-10, RANTES, MIP-1 alfa, eotaxina	Quimiotaxis de los leucocitos	

Abreviaturas: GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos; IL-3, interleucina-3; MIP-1 alfa, proteína inflamatoria de los monocitos-1 alfa; RANTES, expresado y secretado por los linfocitos T normales en función de su grado de activación; TNF, factor de necrosis tumoral

Tabla 1. Mediadores producidos por mastocitos, basófilos y eosinófilos [6].

1.3.5. Atopia versus tolerancia inmunológica a alérgenos. Papel de células T reguladoras

La **atopia** se define como una tendencia personal o familiar, generalmente en la infancia o adolescencia, a desarrollar sensibilización y producir anticuerpos IgE en respuesta a exposición habitual a alérgenos. Como consecuencia, esto puede dar lugar a manifestaciones clínicas de asma, rino-conjuntivitis, alergia alimentaria o dermatitis atópica, que se conocen como enfermedades alérgicas o atópicas [9].

Por el contrario, la **tolerancia inmunológica** se define como un fallo específico adquirido del mecanismo inmune de respuesta a un determinado antígeno, inducido por la exposición a éste [1]. El mecanismo que subyace al fracaso en el proceso de tolerancia, con desarrollo de respuesta alérgica, no se conoce con exactitud. Clásicamente se ha descrito como una desviación inmune a respuestas de tipo Th2, con predominancia de éstas sobre Th1 (conocido como “paradigma Th1/Th2”). Más recientemente se ha conocido el papel fundamental de las **células T reguladoras** naturales (CD4+ CD25+) e inducibles (Tr 1) que expresan Forkhead box protein 3 (Fox p 3) en la tolerancia periférica a alérgenos, al cumplir diversas funciones clave que interfieren en la patogenia de la respuesta alérgica (Fig.4). Así, las células T reguladoras, por mediación de las citocinas IL10 y factor de crecimiento transformante (TGF) beta, entre otras, inhiben a células presentadoras de antígenos que potencian la generación de células T efectoras; inhiben respuestas Th2 y Th1; inhiben la síntesis de sIgE; inducen la síntesis de IgG4 específica (sIgG4), anticuerpo con capacidad bloqueante; inhiben a mastocitos, eosinófilos y basófilos; interaccionan con células residentes en tejidos e influyen en el daño inflamatorio crónico sobre el mismo. De esta forma, la respuesta inmunológica a alérgenos, tanto en individuos sanos como alérgicos, implica células Th1, Th2 y T reguladoras. No obstante, el tipo predominante de respuesta determina si se producirá tolerancia (en caso de predominancia de T reguladoras) o alergia (en caso de predominancia Th2). Por otra parte, la inducción de células T reguladoras parece un elemento clave para lograr modular la respuesta inmune específica en pacientes alérgicos mediante tratamientos de inmunoterapia alérgeno específicas, como la que nos ocupa en la presente tesis [8].

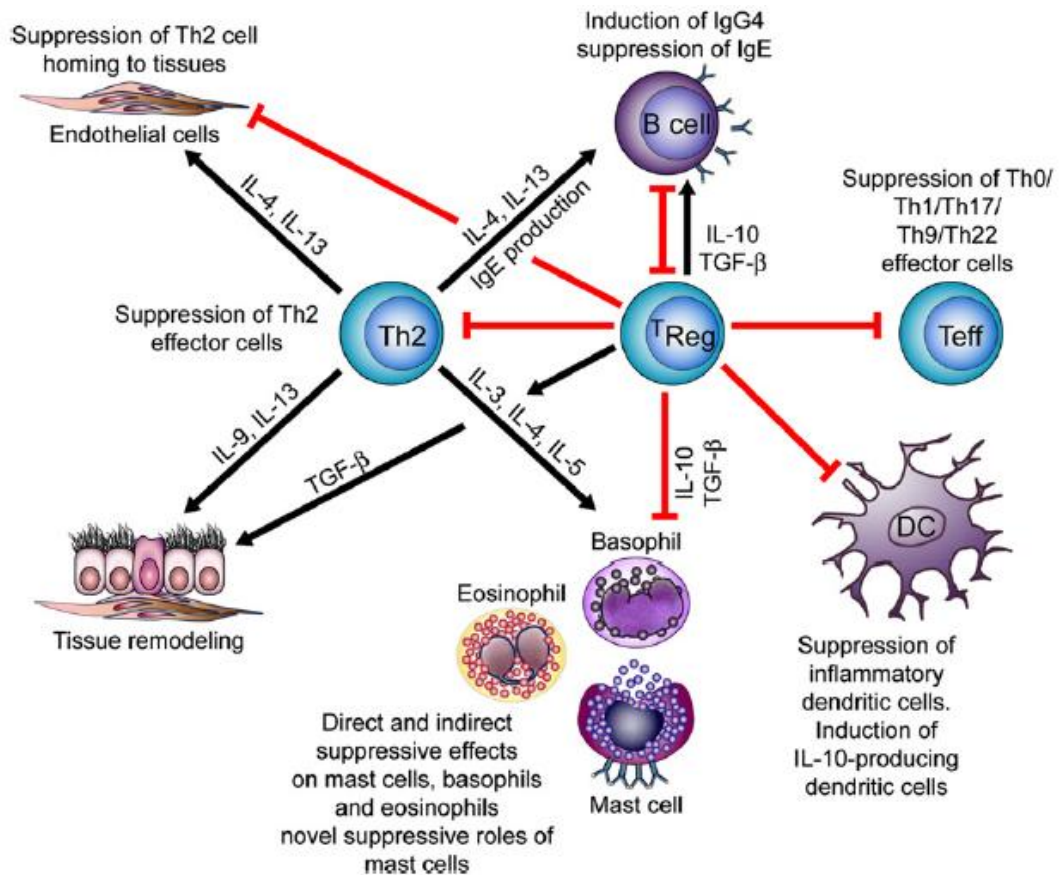


Fig. 4. Mecanismos de control de la respuesta inmune alérgico-específica por parte de las células T reguladoras [8].

1.3.6. Marcha atópica. Papel del defecto de barrera epitelial

Frecuentemente, las diferentes manifestaciones de atopia se desarrollan de forma secuencial en los pacientes, como dermatitis atópica y/o alergia alimentaria en la infancia precoz, seguido de rinitis y/o asma en la infancia o adolescencia. Este fenómeno se ha denominado **“marcha atópica”** y ha sido probado en diversos estudios [10].

El defecto en las células T reguladoras podría explicar la tendencia a desarrollar respuestas Th2 en los diferentes órganos expuestos a alérgenos. De forma complementaria a este mecanismo, en los últimos años se ha desarrollado una nueva hipótesis que contribuye a explicar la marcha atópica. Ésta plantea como evento primario un defecto en la integridad de la barrera epitelial que, en sujetos con polarización inmune hacia respuestas Th2, conduciría a la sensibilización a alérgenos inhalantes y/o alimentarios por vía transcutánea, inflamación crónica en la piel y manifestaciones alérgicas ante exposición a dichos alérgenos, en forma de alergia alimentaria o respiratoria [10, 11]. Diferentes datos apoyan esta hipótesis, como el hecho de que la dermatitis atópica es frecuentemente la primera manifestación de la marcha atópica. Además, recientemente se han conocido defectos genéticos en el complejo estructural de la epidermis, con la filagrina como proteína clave. El defecto estructural

asociado lleva a la pérdida transepitelial excesiva de agua y permite el acceso de alérgenos, patógenos y sustancias irritantes (polución, toxinas, productos químicos). Mutaciones con pérdida de función en el gen de la filagrina son un factor de riesgo para dermatitis atópica, especialmente para cuadros de inicio precoz, más graves y persistentes. Asimismo, dicha mutación, en presencia de dermatitis atópica, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización alérgica, rinitis y asma. El hecho de que la filagrina no se expresa en el epitelio respiratorio, y esta asociación no se da en ausencia de dermatitis atópica, sugeriría que la sensibilización a alérgenos inhalantes se produciría por vía transcutánea. No obstante, la coexistencia de una alteración inmune parece ser condición necesaria para desarrollar manifestaciones alérgicas, ya que hasta un 40% de portadores de mutaciones en la filagrina no desarrolla dermatitis atópica y no todos los pacientes con enfermedades alérgicas presentan dermatitis atópica y/o defectos de barrera cutánea [10, 11].

2. ALERGIA ALIMENTARIA

2.1. Conceptos

La **alergia alimentaria** se define como un efecto adverso sobre la salud debido a una respuesta inmune específica que ocurre de forma reproducible con la exposición a un determinado alimento [12]. Se debe diferenciar de otras reacciones adversas a alimentos no mediadas por mecanismos inmunes, que se conocen como “intolerancia alimentaria” y que obedecen a causas metabólicas, farmacológicas, tóxicas o idiopáticas (Fig. 5).

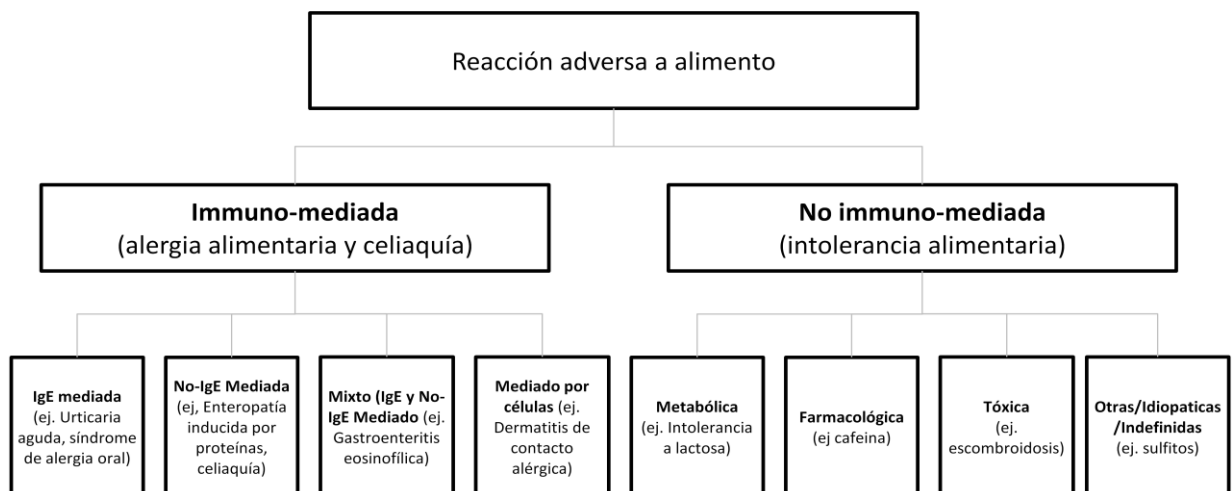


Fig. 5. Tipos de reacciones adversas a alimentos [12]

Alimento se define como cualquier sustancia -procesada, semiprocada o cruda- que está destinada al consumo humano, incluyendo bebidas, chicle, aditivos o suplementos dietéticos. Sustancias utilizadas únicamente como fármaco, tabaco o cosméticos que podrían ser ingeridos no se consideran alimentos [12].

Los **alérgenos alimentarios** se definen como aquellos componentes o ingredientes específicos de los alimentos (típicamente proteínas, pero también algunos haptenos químicos) que son reconocidos por células inmunes alérgeno-específicas y desencadenan reacciones inmunológicas, resultando en síntomas característicos [12]. A lo largo del capítulo de introducción profundizaremos particularmente en la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) y alergia a huevo (AH), por ser el objeto de esta tesis.

La **tolerancia oral** se define como la ausencia de manifestaciones clínicas tras la ingesta de un alimento, no dependiente de su toma regular [12]. Viene dada por un mecanismo fisiológico de supresión específica de respuestas inmunes frente a antígenos alimentarios [13].

2.2. Epidemiología

La alergia alimentaria es un problema de salud pública frecuente [12]. Su prevalencia en la población general en países desarrollados se estima en el 5-6% de niños pequeños y en el 3.7% de adultos [14]. De forma similar a otras enfermedades de base atópica, la incidencia de la alergia alimentaria parece ir en aumento [4]. Así, en Estados Unidos se ha detectado en la última década un incremento del 18% en su incidencia en niños [15]. En Reino Unido, los ingresos hospitalarios por anafilaxia, la forma más grave de alergia alimentaria, se han multiplicado por siete entre 1990 y 2003 [4] y la incidencia de sensibilización a cacahuete se ha triplicado en un plazo de 6 años [16]. Cabe destacar que leche de vaca y huevo son los alérgenos más prevalentes en la infancia [17-19]. Así, en una cohorte de nacimiento no seleccionada de 5367 niños españoles, la prevalencia de APLV mediadas por IgE se ha estimado en un 1.9% de la población general [20]. En un estudio similar en 2721 niños noruegos, la prevalencia de alergia a huevo resultó del 1.6% [21].

2.3. Fisiopatología

La tolerancia de las proteínas de la dieta implica una red muy compleja de inmunoregulación y el fallo en alguno de sus múltiples componentes puede llevar a la pérdida de esta tolerancia y, con ello, a alergia alimentaria. En las últimas décadas se han desarrollado numerosas líneas de investigación que pretenden profundizar en el conocimiento de las bases

fisiopatológicas de la alergia alimentaria. El fin último es poder diseñar estrategias preventivas y terapéuticas para esta enfermedad prevalente. Aunque se han realizado grandes avances en este campo, como se expone a continuación, su etiología y patogenia no se conoce con exactitud [13].

2.3.1. Sensibilización por vía gastrointestinal versus tolerancia oral

Actualmente se asume que la sensibilización primaria a alérgenos alimentarios se produce generalmente por vía digestiva [22]. El tracto gastrointestinal es el mayor órgano inmunológico del organismo. Está constantemente expuesto a una variedad enorme de antígenos exógenos, incluyendo patógenos, bacterias comensales y proteínas ingeridas, a los que debe responder adecuadamente. Esta enorme carga antigénica está separada del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, por sus siglas en inglés) del intestino por una sola capa epitelial de células especializadas en la captación de antígeno (células M) y su facilitación a las células presentadoras de antígenos. En el caso de las proteínas alimentarias, el tipo de respuesta inmunológica derivada de la interacción entre la célula presentadora de antígenos y la célula efectora T frente a ellas determinará si se desarrolla tolerancia oral o alergia alimentaria (Fig. 6). Así, la alergia alimentaria deriva de una respuesta inmune activa frente a proteínas de la dieta. Por el contrario, la tolerancia inmunológica oral viene dada por una supresión antígeno-específica de las respuestas inmunes celulares o humorales, que conllevará la ausencia de manifestaciones clínicas ante la ingesta del antígeno [13].

Para el desarrollo de tolerancia oral, una población especial de células presentadoras de antígenos del tejido MALT, las células dendríticas CD103+, tiene un papel crítico. Estas células dendríticas migran a los nódulos linfoides mesentéricos, donde, en presencia del microambiente adecuado, presentan el antígeno e inducen la activación y diferenciación de subpoblaciones de células T antígeno-específicas que suprimen la reactividad inmune. En concreto, la inducción de la subpoblación de células T reguladoras inducibles Fox p 3+ es el mecanismo más relevante para lograr la tolerancia oral y la exposición repetida a dosis bajas de antígeno por vía oral se considera el estímulo óptimo para su desarrollo. Estas células reguladoras migran, a través del conducto torácico y el torrente sanguíneo, a órganos linfoides y a órganos diana y cumplen una función supresora mediante la liberación de citocinas anti-inflamatorias [13]. Se diferencian dos tipos celulares: células Tr1, que producen IL10, y células Th3, que producen TGF-beta. La IL10 reduce la capacidad de presentación antigénica, inhibe células T, macrófagos y monocitos activados, reduce la síntesis de IgE total y específica e incrementa la síntesis de IgG4 sérica. Por su parte, el TGF-beta es necesario para la expansión y capacidad inmunosupresora de las células CD4+ CD25+ al inducir la expresión de Fox p3 [8].

Por tanto, el balance entre las células T reguladoras y Th2 es crucial para lograr la tolerancia a alérgenos alimentarios. Así, en sujetos con APLV se ha observado predominancia de respuesta de citocinas Th2, así como reducción de Th1, células T reguladoras, IL10 y TGF-beta en sangre periférica y/o en linfocitos de la mucosa intestinal [8, 23-25].

Por otro lado, la interacción entre la célula presentadora de antígeno y la célula T puede inducir una respuesta de anergia o delección clonal de las células T frente al antígeno alimentario en caso de ausencia de señal co-estimuladora. Este mecanismo está, asimismo, implicado en la tolerancia oral y se derivaría de la exposición a dosis altas del antígeno.

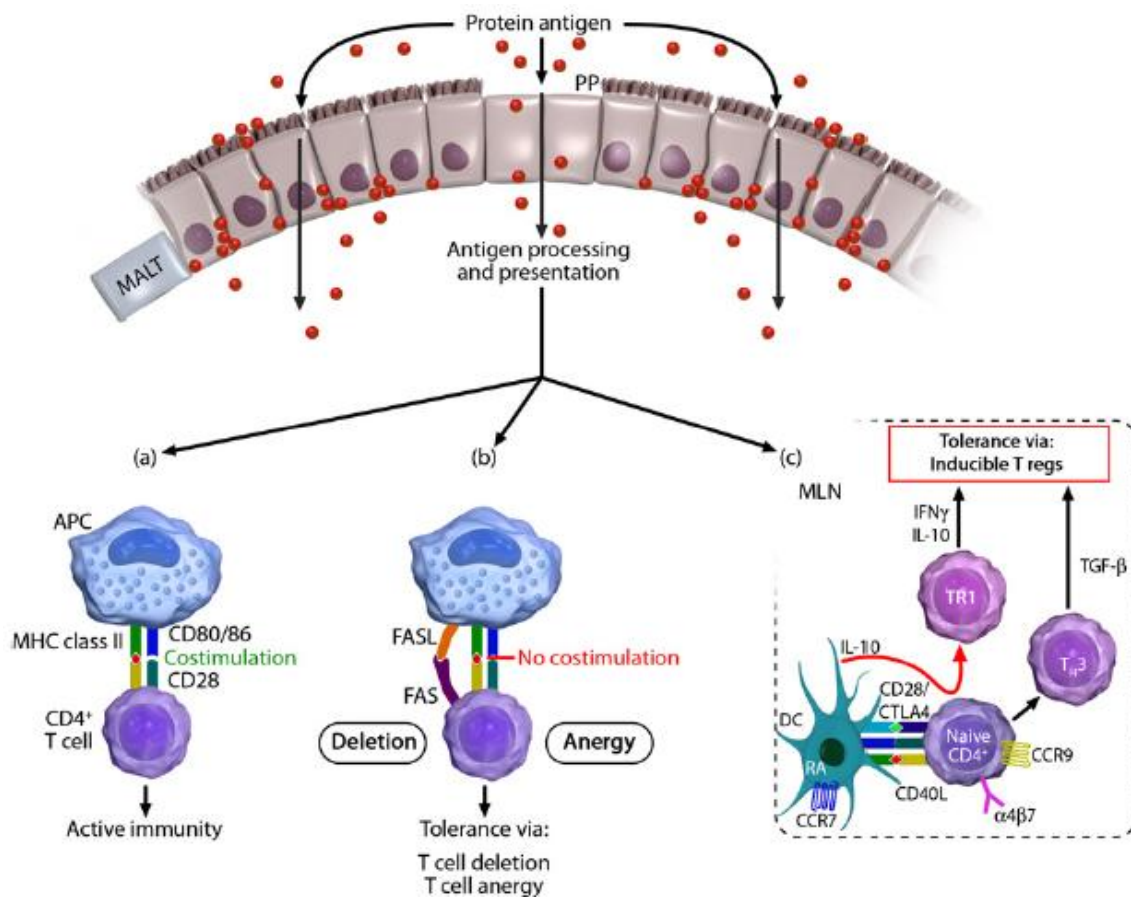


Fig. 6. Mecanismos de tolerancia oral versus alergia [13].

Los linfocitos T son los efectores últimos de la tolerancia oral. Una vez los antígenos han pasado a través del epitelio y son captados y presentados por células presentadoras de antígenos unidas a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), pueden darse diferentes tipos de respuesta inmune, dependiendo de las condiciones presentes en el microentorno: (a) respuesta inmune activa, que puede derivar en alergia alimentaria; (b) respuesta supresora mediante delección; anergia clonal o (c) respuesta supresora mediante inducción de células T reguladoras. Los mecanismos (b) y (c) conducirían a tolerancia oral. Abreviaturas: PP: Placa de Peyer. MLN: Nódulo linfóide mesentérico. APC: célula presentadora de antígenos. MHC: complejo mayor de histocompatibilidad. DC: célula dendrítica.

Por otra parte, una serie muy amplia de factores pueden influir en esta compleja red de inmunoregulación a nivel gastrointestinal y, con ello, en el desarrollo de tolerancia oral o alergia alimentaria. Entre ellos podemos citar [13, 22]:

- La cronología de la exposición al antígeno. El retraso en la introducción de alimentos podría estar relacionado con un incremento en la prevalencia de alergia alimentaria. Por otra parte, una introducción excesivamente temprana podría ser igualmente perjudicial debido a inmadurez de la función inmunológica y de barrera del intestino. Diversos estudios en curso pretenden aportar evidencia del impacto que puede tener el momento de la introducción de determinados alimentos alergénicos en el desarrollo de alergia alimentaria [26].
- Mecanismos protectores de la luz intestinal, como la presencia de IgA secretora o de una capa de oligosacáridos de mucina, capaces de atrapar péptidos e impedir que atraviesen el epitelio intestinal. Así, niveles altos de IgA secretora en heces [27] y saliva [28] se ha asociado con menor riesgo de presentar enfermedades alérgicas. En un modelo murino de inducción de tolerancia a beta-lactoglobulina, los linfocitos intestinales resultaron clave para el desarrollo de tolerancia, induciendo la síntesis de IgA específica (sIgA) secretoria en la luz intestinal, mientras la sIgA sérica permanecía baja en comparación con cifras de ratones alérgicos [29].
- Factores adyuvantes de la estimulación inmune innata, como la microbiota intestinal. La colonización del tracto gastrointestinal es necesaria para el correcto desarrollo y organización del tejido linfoide asociado a mucosas y los órganos linfoides secundarios. Una menor exposición microbiana favorecería las respuestas inmunes de tipo Th2. La denominada “hipótesis de la higiene” explicaría el aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en países desarrollados por este mecanismo [22].
- Defectos en la función de barrera del epitelio digestivo. En niños con alergia alimentaria, aún una vez establecida la dieta de exclusión, se ha demostrado una permeabilidad intestinal aumentada. Pacientes con esofagitis eosinofílica tienen defectos de barrera asociados a expresión reducida de filagrina en esófago. Esto podría favorecer el acceso de proteínas alérgicas y el desarrollo de respuestas inmunológicas frente a ellas.
- Moléculas del microambiente intestinal. La presencia de ácido retinoico, TGF-beta e indolamina-2,3-dioxigenasa son necesarios para que las células dendríticas mucosas puedan inducir respuestas tolerogénicas. Por otra parte, otras sustancias

como la vitamina D o los ácidos grasos de la dieta están en estudio por su potencial implicación en la tolerancia inmunológica a alimentos.

- El tipo de antígeno. La alergenicidad de las proteínas de la dieta depende en gran medida, aunque no exclusivamente, de su resistencia al calor, al PH ácido gástrico y a enzimas digestivos. Esta estabilidad viene dada por diversas características moleculares, como la glicosilación, el reomorfismo o la presencia de puentes disulfuro [30]. Los epítomos conformacionales pueden ser destruidos por calor o hidrólisis parcial, mientras que los epítomos lineales son más estables [31]. Las particularidades de la leche de vaca y huevo como alérgenos se abordarán más adelante.

2.3.2. Otras vías de sensibilización primaria a alérgenos alimentarios

La sensibilización primaria a alérgenos alimentarios puede producirse por vías diferentes a la digestiva y dar lugar, no obstante, a manifestaciones clínicas de alergia alimentaria. Así, puede producirse sensibilización por vía respiratoria, como en el síndrome de polen-fruta debido a sensibilización primaria a pólenes que, por fenómenos de reactividad cruzada con proteínas termolábiles de frutas y verduras, da lugar a síntomas oro-faríngeos tras la ingesta de estos alimentos frescos [22]. Por otra parte, la sensibilización a alimentos puede producirse por vía cutánea [12]. La hipótesis patogénica de la marcha atópica como resultado de un defecto de barrera epitelial en un niño con predisposición a respuestas inmunes Th2, apoyaría este mecanismo. Así, esta hipótesis mantiene que, mientras la exposición a alimentos alergénicos a dosis altas por vía digestiva conduciría a tolerancia, la exposición a dosis bajas por vía cutánea (en ausencia de exposición oral) conduciría a alergia alimentaria [11].

2.3.3. Proteínas alergénicas de leche de vaca y huevo

2.3.3.1. Leche de vaca

La leche de vaca contiene aproximadamente 20 proteínas con capacidad de generar sIgE. Estas proteínas alergénicas se encuentran tanto en el cuajo, que supone el 80% del contenido proteico y está constituido fundamentalmente por caseínas (Bos d 8), como en el suero, que supone el 20% del contenido proteico de la leche y contiene beta-lactoglobulina (Bos d 5), alfa-lactoalbúmina (Bos d 4), albúmina sérica bovina (Bos d 6) e inmunoglobulinas bovinas (Bos d 7) [32, 33]. La mayoría de pacientes con APLV están sensibilizados a varias proteínas lácteas. Caseína, beta-lactoalbúmina y alfa-lactoglobulina son los alérgenos mayores, es decir, los reconocidos por más de la mitad de individuos con APLV. La co-sensibilización a estos 3 alérgenos es frecuente [34]. Estas proteínas presentan resistencia a la digestión por

proteasas y/o hidrólisis ácida [32], con lo que conservan su alergenicidad al alcanzar el epitelio intestinal. La **caseína** es un alérgeno de especial relevancia. Por un lado, es la proteína más abundante en la leche de vaca, constituyendo el 34% de su contenido proteico, y es la responsable de la amplia reactividad cruzada con otras proteínas de mamíferos [32, 33]. Por otra parte, se ha asociado a APLV persistente [35, 36] y a reactividad frente a productos procesados. Recientemente se ha descrito que hasta un 75% de niños con APLV podrían tolerar productos horneados que contienen leche [37]. Esto puede deberse a que la alergenicidad de las seroproteínas, especialmente beta-lactoalbúmina, puede disminuir por calor prolongado, que desnatura la proteína y destruye epítomos conformacionales [37]. Igualmente, la fermentación y acidificación de la leche para elaborar yogur, conlleva una disminución de las proteínas séricas intactas. Con ello, pacientes sensibilizados exclusivamente a seroproteínas (y no a caseína) podrían tolerar yogur [34]. Cabe destacar que el efecto del procesamiento industrial de la leche (pasteurización, método UHT o evaporación) en sus propiedades antigénicas y alergénicas es mínima o nula [33, 38].

2.3.3.2. Huevo

Las reacciones alérgicas por huevo se deben generalmente a proteínas de la clara. La clara contiene 24 glicoproteínas diferentes y como principales alérgenos se han identificado los siguientes: Ovomucoide (Gal d 1), ovalbúmina (Gal d 2), ovotransferrina (Gal d 3) y lisozima (Gal d 4), que representan el 10%, 54%, 12% y 3.5% de su contenido proteico [39, 40]. Estas proteínas presentan propiedades físico-químicas particulares, que ayudan a explicar diferentes patrones clínicos de AH [31]. El **ovomucoide** (OVM) se ha identificado como el alérgeno dominante [41]. Su estructura molecular es muy estable, gracias al alto grado de glicosilación y a la presencia de puentes disulfuro [42]. Esto ayuda a explicar su potente alergenicidad [42] y su relativa estabilidad al calor y a la digestión por proteasas. De esta forma, la presencia de sIgE a OVM se asocia a reactividad clínica a huevo cocinado [43-46], así como a alergia persistente a huevo [41]. No obstante, el horneado de huevo en matriz de trigo durante al menos 30 minutos ha demostrado poder reducir la alergenicidad de OVM para algunos pacientes [44]. Por su parte, la ovalbúmina (OVA) se considera un alérgeno termolábil [39], aunque algunos de sus epítomos pueden resistir al calor en determinadas condiciones [45]. Pacientes con sIgE que reconoce primariamente OVA tienen mayor probabilidad de tolerar formas de huevo desnaturadas por calor [31]. Como consecuencia de estas propiedades físico-químicas de los alérgenos, hasta un 70-80% de niños con AH pueden tolerar productos horneados que contienen huevo [47]. En cambio, los productos comerciales que contienen huevo pasteurizado, liofilizado o deshidratado han demostrado conservar una alergenicidad

equiparable al huevo crudo [48, 49]. La ovotransferrina y lisozima son alérgenos de menor relevancia [50]. Así, en una serie española de 157 niños con AH, la sIgE a ovotransferrina y lisozima no resultaron útiles para predecir reactividad clínica a huevo a lo largo del seguimiento [51]. Finalmente, la alergia a huevo por alérgenos de la yema es infrecuente en niños. La alfa-livetina (Gal d 5) es el principal alérgeno de la yema y está implicado en el síndrome ave-huevo, que se produce por sensibilización primaria respiratoria por exposición a pájaros, con manifestaciones de rino-conjuntivitis o asma, seguido de manifestaciones de alergia alimentaria al ingerir yema de huevo [52]. Se han identificado otros alérgenos en la yema (apovitelininas I y VI), si bien su relevancia no es bien conocida [39].

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

2.4. Historia natural

2.4.1. Datos epidemiológicos

La APLV y la AH se presentan tras las primeras exposiciones a éstos alimentos, en el primer y segundo año de vida, respectivamente. En cambio, la alergia a otros alimentos, como frutos secos, cacahuete, marisco o frutas, suele aparecer más tarde y tienden a persistir durante toda la vida. A diferencia de éstos, la historia natural de la APLV Y AH pasa por la evolución a la tolerancia natural en la mayoría de casos [53]. Clásicamente se ha considerado que la tolerancia natural a leche y huevo se adquiere mayoritariamente durante los primeros 3-5 años de vida [54-58]. Así, en una cohorte italiana de 112 niños con APLV remitidos a un centro terciario, el 90% habría desarrollado tolerancia a los 4 años de edad (Fig. 7) [59]. De forma similar, una serie española de 58 niños diagnosticados de AH mediada por IgE antes de los 2 años observó que el 66% de casos había superado esta alergia 5 años tras el diagnóstico (Fig. 8) [60]. En base a estos datos, los tratamientos experimentales para alergia alimentaria se han reservado generalmente a los casos persistentes que no han desarrollado tolerancia natural a lo largo de los primeros años de vida.

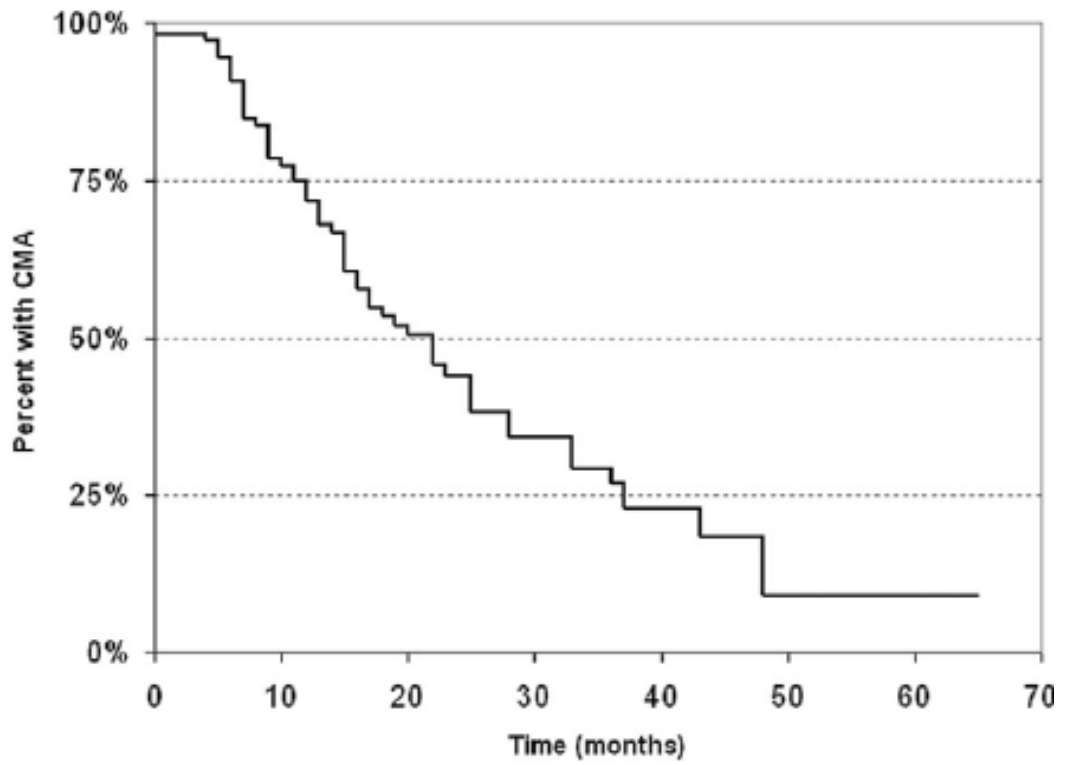


Fig. 7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de tolerancia a leche de vaca en una cohorte italiana de APLV (n=112) [59]

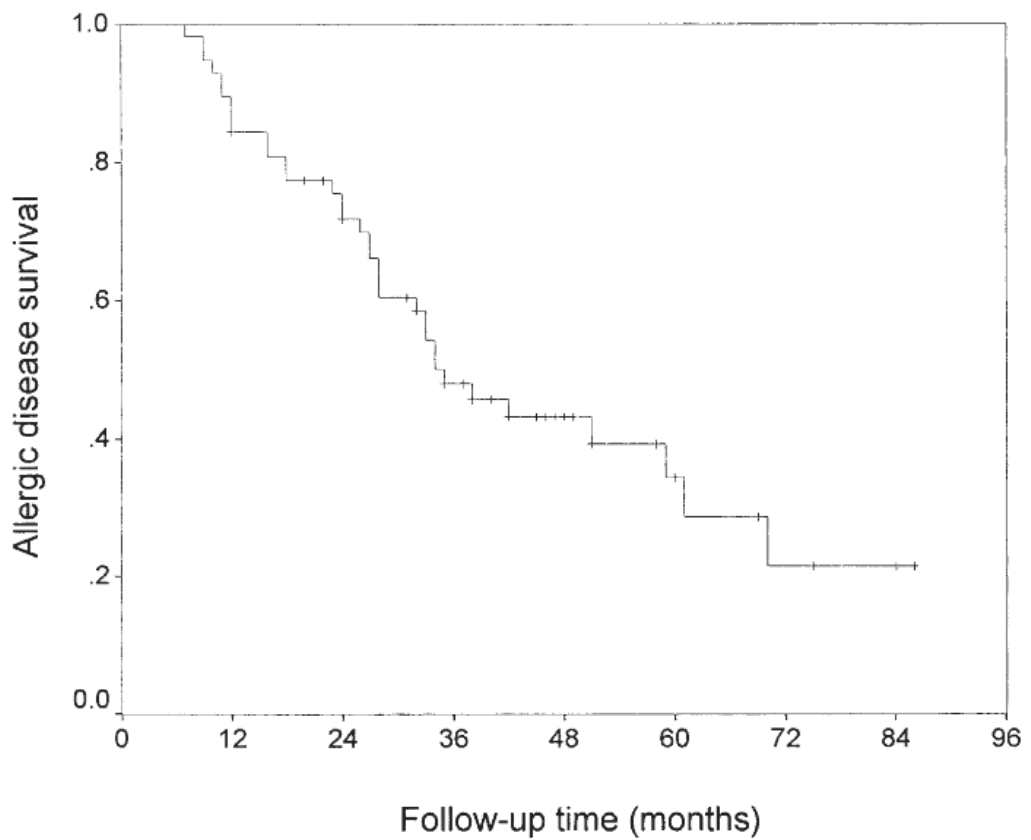


Fig.8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de tolerancia a huevo en una cohorte española de AH (n=66) [60].

No obstante, recientemente se han publicado estudios de seguimiento de pacientes con APLV y AH que muestran desarrollo de tolerancia a edades más tardías, a lo largo de toda la infancia e incluso durante la adolescencia. Así, en una serie de 139 niños portugueses con APLV mediada por IgE, solo un 22% había desarrollado tolerancia a los 5 años y un 43%, a los 10 años [61]. Igualmente, una cohorte de seguimiento de 95 niños británicos con AH muestra el desarrollo de tolerancia a lo largo de toda la infancia [62]. Este estudio evidencia que el desarrollo de tolerancia a huevo cocinado precede al desarrollo de tolerancia a huevo crudo. Así, la mitad de pacientes es tolerante a huevo horneado a los 5.6 años, mientras que no es hasta los 10.3 años cuando la mitad de pacientes han alcanzado tolerancia a huevo crudo.

Finalmente, 2 estudios retrospectivos de un centro terciario de Estados Unidos, que incluyen 807 y 881 pacientes afectados de APLV y AH respectivamente [63, 64], describen adquisición de tolerancia natural de forma aún más tardía. De acuerdo a estas series, a los 5 años sólo el 27% de niños con APLV y el 9% de niños con AH habría desarrollado tolerancia natural. A los 16 años estas tasas alcanzarían el 79% y 68% de casos para leche y huevo, respectivamente (Figs. 9 y 10). Aunque no puede descartarse una tendencia al cambio en la historia natural de la enfermedad, las diferencias entre algunos estudios clásicos y estas series recientes de centros terciarios podría explicarse en parte por el carácter altamente atópico y seleccionado de los pacientes de estas últimas.

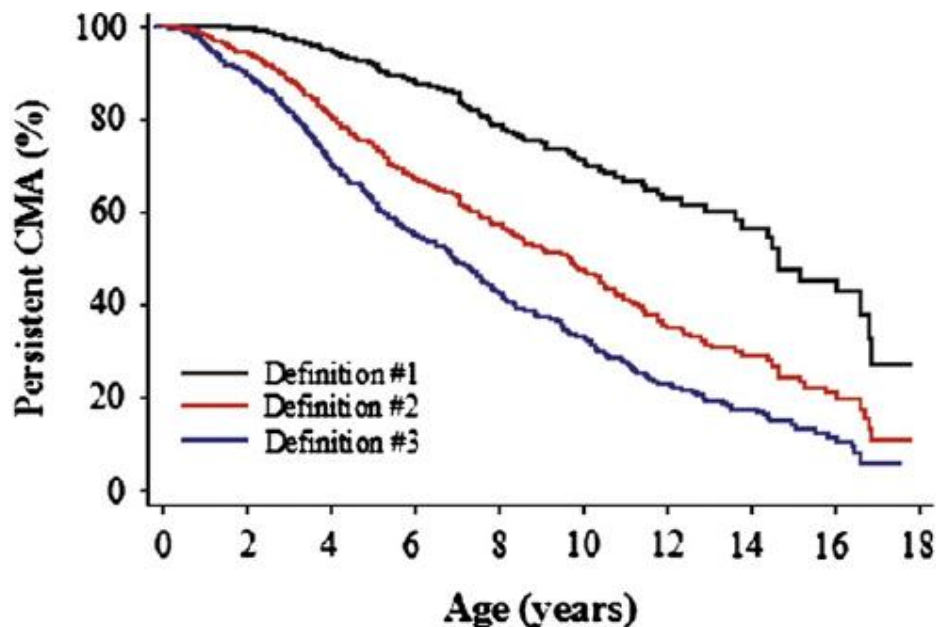


Fig.9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de tolerancia a leche de vaca en una cohorte estadounidense de niños con APLV (n=807) [63].

Los autores proponen la definición 2 como la más adecuada (diagnóstico de tolerancia en base a prueba de exposición negativa a leche o sIgE <3 kU/L y ausencia de reacción en los 12 meses previos).

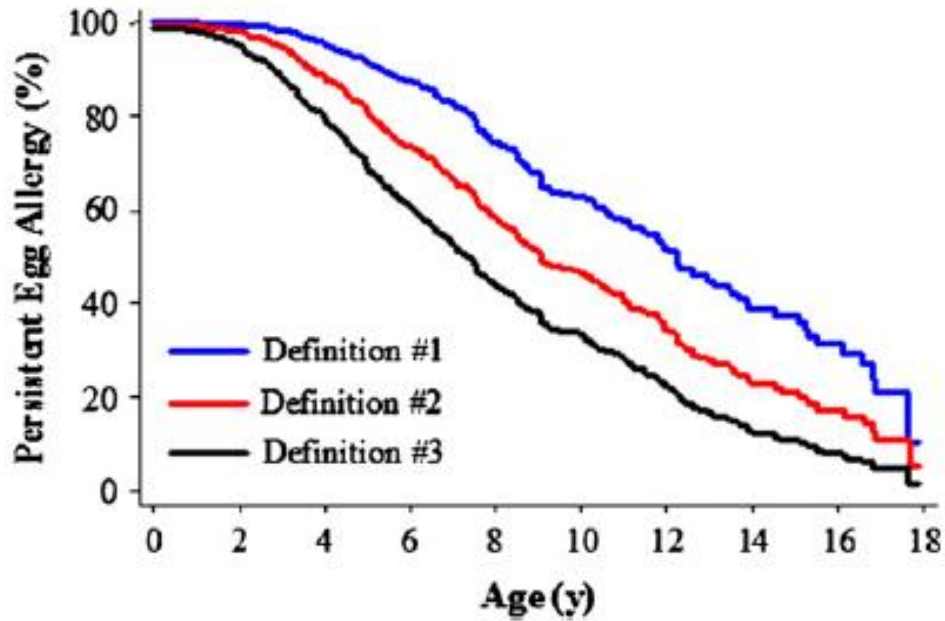


Fig. 10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de tolerancia a huevo en una cohorte estadounidense de niños con AH (n=881) [64].

Los autores proponen la definición 1 como la más adecuada (diagnóstico de tolerancia en base a prueba de exposición negativa a huevo cocinado).

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

2.4.2. Fisiopatología del desarrollo de tolerancia natural en alérgicos alimentarios

El desarrollo de tolerancia natural en niños alérgicos a alimentos, que se produce fundamentalmente en el caso de APLV y AH, se caracteriza por un descenso en los niveles de sIgE sérica y sIgE unida a mastocitos en piel [65]. El mecanismo subyacente a este proceso no se conoce con exactitud. Las células T reguladoras parecen jugar, una vez más, un papel crucial. De ello podría derivarse la atenuación de la respuesta Th2. Así, se ha descrito un mayor número de células T reguladoras circulantes CD4+ CD25+ en niños con APLV que han desarrollado tolerancia natural en comparación con niños con APLV activa [24]. Por otra parte, un estudio en niños con APLV detecta un viraje hacia una respuesta Th1 asociado al desarrollo de tolerancia, con incremento de IFN-gamma [25]. Asimismo, a lo largo del seguimiento de niños con APLV que desarrollan tolerancia natural, se ha observado un incremento de IgG4 específica con capacidad bloqueante de los epítomos de unión a IgE [66]. Dado que la IL10

(sintetizada, entre otras, por células T reguladoras) promueve la síntesis de sIgG4, a la vez que inhibe la síntesis de sIgE, la asociación de disminución de sIgE e incremento en sIgG4 observada durante el desarrollo de tolerancia en pacientes con APLV podría traducir un viraje de un predominio Th2 a un predominio de células T reguladoras [23]. En cambio, en el caso de la AH, los datos sobre el papel de la sIgG4 en el desarrollo de tolerancia es controvertido. Así, un estudio no detectó diferencias en las cifras de sIgG4 entre niños con AH activa y niños con AH que habían desarrollado tolerancia natural [67]. Otro grupo no observó diferencias en sIgG4 entre niños sensibilizados y niños alérgicos a huevo [68], con lo que defienden que la sIgG4 no es útil en el diagnóstico de la AH. En cambio, más recientemente se ha propuesto que la combinación de sIgE y sIgG4 mediante un modelo estadístico podría predecir de forma más precisa que la sIgE la tolerancia a huevo horneado en niños con AH [31]. A partir de la serie de niños con AH de esta tesis hemos desarrollado un estudio independiente con el fin de determinar la utilidad de la ratio sIgE/sIgG4 en la predicción de adquisición de tolerancia natural a huevo cocido y crudo en niños en seguimiento por AH. El trabajo, en revisión para publicación, demuestra que dicha ratio puede mejorar la rentabilidad diagnóstica respecto a sIgE y SPT, sugiriendo que el balance sIgE-sIgG4 es relevante en el desarrollo de tolerancia [69].

Por último, el papel de la sIgA sérica en el desarrollo de tolerancia es poco conocido. Por un lado, su papel como mecanismo protector en alergia alimentaria ha sido demostrada en ratones, al inhibir respuestas de anafilaxia sistémica mediante la neutralización del alérgeno en la circulación [70]. Sin embargo, en un estudio longitudinal en niños con APLV persistente, la sIgA sérica aumentó a lo largo de su seguimiento [71] y su patrón de unión a epítopos resultó diferente al de la sIgE [66].

2.5. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas por alergia alimentaria se pueden clasificar en base a su mecanismo fisiopatológico, que justifica, a su vez, su cronología. Así, diferenciamos manifestaciones inmediatas, que ocurren de minutos a pocas horas tras la exposición al alimento y típicamente se deben a un mecanismo mediado por IgE, y las manifestaciones tardías, que ocurren entre varias horas y pocos días tras la exposición e implica un mecanismo inmune celular, clásicamente denominado “no mediado por IgE” (tabla 2) [12].

TABLE IV. Symptoms of food-induced allergic reactions

Target organ	Immediate symptoms	Delayed symptoms
Cutaneous	Erythema	Erythema
	Pruritus	Flushing
	Urticaria	Pruritus
	Morbilliform eruption	Morbilliform eruption
	Angioedema	Angioedema Eczematous rash
Ocular	Pruritus	Pruritus
	Conjunctival erythema	Conjunctival erythema
	Tearing	Tearing
	Periorbital edema	Periorbital edema
Upper respiratory	Nasal congestion	
	Pruritus	
	Rhinorrhea	
	Sneezing	
	Laryngeal edema	
	Hoarseness	
	Dry staccato cough	
Lower respiratory	Cough	Cough, dyspnea, and wheezing
	Chest tightness	
	Dyspnea	
	Wheezing	
	Intercostal retractions	
	Accessory muscle use	
GI (oral)	Angioedema of the lips, tongue, or palate	
	Oral pruritus	
	Tongue swelling	
GI (lower)	Nausea	Nausea
	Colicky abdominal pain	Abdominal pain
	Reflux	Reflux
	Vomiting	Vomiting
	Diarrhea	Diarrhea
		Hematochezia Irritability and food refusal with weight loss (young children)
Cardiovascular	Tachycardia (occasionally bradycardia in anaphylaxis)	
	Hypotension	
	Dizziness	
	Fainting	
	Loss of consciousness	
Miscellaneous	Uterine contractions	
	Sense of "impending doom"	

GI, Gastrointestinal.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas inmediatas y tardías por alergia alimentaria [12].

2.5.1. Manifestaciones clínicas inmediatas (alergia alimentaria mediada por IgE) [12, 71]

Las manifestaciones inmediatas ocurren generalmente en menos de 2 horas tras la exposición al alérgeno y pueden ser de tipo cutáneo, digestivo, respiratorio o cardiovascular. Pueden aparecer de forma aislada, especialmente los signos cutáneos, o como reacciones

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

2.5.1.1. Órganos potencialmente afectados

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

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

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

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

Clínica cardiovascular, como hipotensión arterial, taquicardia, bradicardia o signos secundarios de disfunción orgánica, como mareo, confusión mental, hipotonía, letargia o convulsiones [12].

2.5.1.2. Anafilaxia

Se define como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida [73]. La alergia alimentaria es su causa más frecuente en niños [74]. La anafilaxia resulta fatal en un 0.6%-2% de casos, produciendo 1-3 muertes por millón de habitantes anualmente [75]. La prevalencia de anafilaxia amenazante para la vida en Reino Unido se ha estimado en 5-15 casos por 100.000 habitantes y se ha registrado un incremento en los últimos años, con la máxima tasa en niños escolares [4]. Generalmente cursa con una combinación de varias de las manifestaciones inmediatas citadas. Las manifestaciones cutáneas, que facilitan su reconocimiento, pueden estar ausentes en un 10-20% de casos, especialmente en niños [73]. La clínica respiratoria está presente en un 70% de casos, la digestiva en un 40% y la cardiovascular en un 35% [12].

El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable cuando se cumple alguno de los 3 criterios siguientes [73, 76]:

- Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (ej. Urticaria generalizada, prurito, eritema, flushing, edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:
 - Compromiso respiratorio (ej. Disnea, sibilancias, estridor, disminución del pico flujo espiratorio, hipoxemia)
 - Disminución de la presión arterial o síntomas asociados con disfunción orgánica (ej. Hipotonía, síncope, incontinencia).
- Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:
 - Afectación de piel y/o mucosas
 - Compromiso respiratorio
 - Disminución de la presión arterial o síntomas de disfunción orgánica
 - Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. Dolor abdominal cólico, vómitos).
- Disminución de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:
 - Adultos: presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal.
 - Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso superior al 30% de la presión arterial sistólica (es decir, menor de 70 mm Hg de 1 mes a 1 año; menor de $[70 \text{ mm Hg} + (2 \times \text{edad})]$ de 1 a 10 años; y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años).

2.5.1.3. Clasificación de gravedad

Existen diferentes clasificaciones de gravedad de las reacciones alérgicas alimentarias mediadas por IgE. Una de las más ampliamente aceptadas y utilizadas es la clasificación de Sampson en 5 grados, que se muestra en la Tabla 3 [77]. De acuerdo a ella, son reacciones grado 1 aquellas que cursan únicamente con clínica cutánea localizada; grado 2, aquellas que asocian rino-conjuntivitis leve, náuseas o un vómito; grado 3, las que cursan con rino-conjuntivitis intensa, varios vómitos o ansiedad; grado 4, las que asocian diarrea, hipotensión leve, clínica bronquial (disnea, tos, sibilancias, cianosis), laríngea (disfonía, tos perruna) o de obstrucción faríngea (disfagia) y grado 5 las reacciones que conducen a bradicardia o hipotensión intensa, paro cardíaco o paro respiratorio.

TABLE 2. Grading of Food-Induced Anaphylaxis According to Severity of Clinical Symptoms

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

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

Tabla.3. Clasificación de la gravedad de las reacciones alérgicas inmediatas a alimentos [77].

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

Diversos factores influyen en la gravedad de las reacciones alérgicas a alimentos. Su papel ha sido estudiado fundamentalmente en las reacciones inmediatas [73, 78].

- Concomitancia de otras enfermedades. El asma se describe como el factor más frecuentemente asociado a los casos de anafilaxia fatal o casi fatal por alimentos [78-82]. Otras enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares o psiquiátricas, así como el uso de fármacos betabloqueantes o inhibidores del enzima conversor de angiotensina, pueden contribuir igualmente a una presentación más grave [83].
- Rapidez de la absorción del alérgeno, que puede, a su vez, estar influenciada por la asociación con ayuno, ejercicio o consumo de alcohol o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) [12, 83-85]. Éstos últimos elementos se han denominado **co-factores** o aumentadores de las reacciones alérgicas, por su capacidad de contribuir a su gravedad y/o de reducir la dosis umbral que las provoca. Los co-factores parecen especialmente relevantes en reacciones por vegetales y cereales, inducidas por proteínas transportadoras de lípidos (LTP) [86, 84] u omega-5-gliadina [85].
- Las enfermedades virales, la menstruación, el estrés emocional o el cansancio se han descrito igualmente como co-factores de las reacciones alérgicas, si bien el mecanismo subyacente es poco conocido.

- Gravedad de reacciones previas. La gravedad de las reacciones previas no permiten predecir con exactitud la gravedad de las siguientes, ya que haber presentado una reacción leve previa no garantiza que futuras reacciones sean igualmente leves [12, 73, 87, 88]. No obstante, pacientes que han sufrido reacciones anafilácticas tienen una probabilidad alta de presentar reacciones similares ante exposición al mismo alérgeno.
- El grado de sensibilización en el momento de la ingesta puede condicionar la intensidad de la reacción, aunque las cifras de IgE no permiten predecir con exactitud su gravedad.
- La edad del paciente puede influir en la gravedad de la reacción [83]. Así, niños pequeños pueden no ser capaces de alertar de los síntomas que presentan, mientras los adolescentes pueden tender a conductas arriesgadas que les lleven a reacciones accidentales.
- La cantidad de alérgeno ingerida y el grado de procesamiento de éste (crudo, cocinado, mezclado con matriz de trigo [47, 83].
- Por último, la aplicación o no de un tratamiento precoz y adecuado en las reacciones graves es determinante para el resultado final. Así, la no administración precoz de adrenalina se ha identificado como un factor asociado a los casos de anafilaxia fatal [80-82,]. La ausencia de manifestaciones cutáneas o la negación de síntomas durante la reacción dificulta su reconocimiento y se han asociado a casos fatales [82].

2.5.2. Manifestaciones clínicas no inmediatas (mediadas por mecanismo celular o no mediadas por IgE) [12, 72]

Se presentan como manifestaciones retardadas, subagudas o crónicas, afectando de forma predominante a la piel o al tracto gastrointestinal, en forma de cuadros clínicos característicos.

2.5.2.1. Entidades con mecanismo exclusivamente no mediado por IgE

Proctocolitis y proctitis inducida por proteínas alimentarias. Afecta al colon y al recto. El cuadro clínico se caracteriza por sangre fresca en las deposiciones de un lactante que mantiene buen estado general, crece correctamente y no presenta otros signos, como vómitos o diarrea. Afecta típicamente a bebés de 2-8 semanas que reciben lactancia materna y se debe a generalmente a la presencia en leche materna de fracciones alérgicas de PLV ingeridas por la madre. El cuadro se resuelve en pocos días tras la eliminación del alérgeno causal.

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

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

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

2.5.2.2. Entidades mixtas, con componente mediado por IgE y por células [12, 72].

Dermatitis atópica. La alergia alimentaria puede causar o exacerbar la dermatitis atópica, especialmente en niños pequeños con eczema grave. La exacerbación se produce en minutos o pocas horas cuando la reacción está mediada por IgE y puede ocurrir de horas a días después cuando está mediada por un mecanismo celular. Cuando el alimento se ingiere de forma crónica, las lesiones son persistentes. En esos casos, la evitación de alérgeno alimentario sospechado mejora la dermatitis atópica en pocas semanas y su reintroducción la exacerba de nuevo [89].

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

relación causal entre alérgenos alimentarios y esta entidad. Así, se ha observado remisión en niños tras dietas elementales de aminoácidos [90]. Asimismo, tanto en niños como en adultos ha resultado eficaz la eliminación empírica de los 6 principales alérgenos alimentarios (leche de vaca, huevo, frutos secos/cacahuete, pescado, marisco y soja) [90, 91]. En concreto, en una serie de adultos españoles, la leche de vaca se ha identificado como desencadenante en un 61.9% de casos y el huevo en un 26.6% [90].

2.6. Diagnóstico

Es relativamente frecuente que los padres de un niño o el propio paciente, si es adolescente o adulto, atribuyan síntomas a la toma de un determinado alimento. No obstante, según un meta-análisis reciente sólo un 10% de estos casos se debe a una verdadera alergia alimentaria [17]. Confirmar o descartar este diagnóstico es importante, puesto que ello implicará la necesidad o no de seguir dietas de exclusión. La dieta de exclusión es necesaria en el alérgico alimentario con el fin de evitar reacciones accidentales y/o las consecuencias de la propia enfermedad. En cambio, no aporta beneficio alguno en el paciente no alérgico, si bien sí puede influir negativamente en su nutrición y calidad de vida.

2.6.1. Anamnesis

Una historia clínica dirigida detallada es crucial en el diagnóstico de alergia alimentaria. En función del carácter más o menos típico de la presentación clínica, respecto a tipo de síntomas/signos, cronología de la reacción, alimento implicado, edad de presentación, la recurrencia y/o número de reacciones, el clínico puede estimar la probabilidad de cada paciente de tener alergia alimentaria a un determinado alimento (o varios) antes de realizar ningún otro procedimiento. No obstante, puesto que ningún síntoma o signo es patognomónico, la anamnesis por sí sola no permite confirmar el diagnóstico [12, 92].

La cronología de las manifestaciones clínicas generalmente ayuda a determinar el mecanismo inmunológico implicado y, con ello, qué test serán útiles o no para apoyar el diagnóstico. Así, el desarrollo de clínica inmediata típica, en menos de 2 horas tras la ingesta, sugiere un mecanismo mediado por IgE. Con ello, las determinaciones de IgE específica frente al alimento pueden ser útiles. Por el contrario, el desarrollo de clínica tardía (de horas a pocos días tras la ingesta) o crónica (si la exposición es mantenida), con manifestaciones cutáneas y/o gastrointestinales, sugiere un mecanismo celular. En estos casos, la determinación de IgE específica carecerá de valor, salvo que exista un componente mixto, mediado por células e IgE [12, 92].

La presencia de otras co-morbilidades alérgicas, como dermatitis atópica en niños pequeños, y/o antecedentes familiares de atopia, hacen más probable el diagnóstico de alergia alimentaria [12].

En el caso concreto de la APLV y AH mediadas por IgE el cuadro clínico es generalmente muy característico, con clínica inmediata típica tras la primera o primeras exposiciones al alimento (primer biberón de fórmula artificial en un lactante menor de un año o primeras tomas de huevo cocido o tortilla de un niños de 7-18 meses). Asimismo, la leche produce con frecuencia alergia mediada por células con presentaciones características y fácilmente identificables como proctocolitis o enterocolitis alérgica en lactantes. Es menos frecuente la AH mediada por células, si bien el huevo es uno de los principales alimentos implicados en la dermatitis atópica moderada y grave en lactantes.

2.6.2. Exploración física

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

2.6.3. Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias deben decidirse tras una anamnesis dirigida detallada y sus resultados deben valorarse siempre en el contexto de la “probabilidad pre-test” del paciente de presentar alergia alimentaria establecida por anamnesis [92].

2.6.3.1. Determinación de IgE

La sIgE al alimento sospechado se puede determinar en cada uno de los pools en que ésta se encuentra en el organismo, es decir, unida al mastocito a nivel cutáneo (mediante “skin prick test” (SPT)) o como sIgE circulante en suero. Ambos tests son útiles para apoyar el diagnóstico de alergia alimentaria mediada por IgE en casos con clínica sugestiva [12, 92]. Los resultados de ambos tests no siguen una correlación exacta y, por tanto, no son intercambiables [93, 94]. En líneas generales, cuanto más positivo es el resultado de estas pruebas, más probable es presentar reacción tras ingesta. No obstante, la presencia de sIgE a un alimento (sensibilización) no indica necesariamente que el paciente presente manifestaciones clínicas tras su ingesta (alergia). Por tanto, aisladamente, un resultado positivo de estos tests no es diagnóstico de alergia alimentaria. Igualmente, un resultado negativo en un paciente con clínica altamente sugestiva no lo descarta, si bien la sensibilidad y

valor predictivo negativo de estos test es alto para alimentos como huevo, leche, frutos secos o marisco [95].

Diversos estudios han tratado de determinar puntos de corte de sIgE y SPT con alto valor predictivo positivo para confirmar el diagnóstico de APLV y AH y/o su persistencia a lo largo del seguimiento, aportando resultados heterogéneos [46, 51, 60, 96, 97]. Esto evidencia que las características de cada población de estudio (etnia, área geográfica, hábitos dietéticos, criterios de sospecha de alergia alimentaria, métodos de determinación de sIgE), y con ello, los resultados, pueden no ser extrapolables a otros contextos clínicos. Sin embargo, pueden suponer una orientación útil para la práctica clínica diaria. Por otra parte, en la AH, la determinación de sIgE a OVM puede aportar información útil, ya que títulos bajos o indetectables asocian mayor probabilidad de tolerar huevo cocinado [46].

El procedimiento de realización de SPT, así como los extractos alérgicos a utilizar, no están estandarizados. No obstante, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés) ha propuesto un protocolo de consenso para su realización [98]. Así, se debe aplicar una gota del extracto sobre piel sana, habitualmente en la superficie extensora del antebrazo, presionando con la punta de una lanceta nueva contra la piel durante 1 segundo sin producir sangrado. Las gotas de diferentes extractos de deben separar al menos 2 cm y utilizar una lanceta nueva para cada extracto. El exceso de cada extracto se recogerá empapando una servilleta de papel evitando la contaminación entre extractos. Debe utilizarse suero fisiológico como control negativo e histamina (a concentración de 10mg/ml) como control positivo. La lectura de resultados debe realizarse a los 15 minutos, midiendo el diámetro mayor de la pápula y/o la media entre éste y su diámetro ortogonal. Se considera positivo un resultado ≥ 3 mm o mayor al control positivo. Los antihistamínicos deben interrumpirse 3-5 días antes de su realización para evitar falsos negativos.

Para la determinación de sIgE en suero se utilizan ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), que generan fluorescencia de forma proporcional a la cantidad de sIgE circulante, como el sistema InmunoCAP de la compañía Thermofisher Scientific, que ha sido ampliamente validado [12, 92].

Por otra parte, los tests intradérmicos, los tests epicutáneos (tests del parche o “atopy patch test”), test de activación de linfocitos o determinación de sIgG4 sérica no se han mostrado útiles en el diagnóstico de alergia alimentaria [12, 92].

2.6.3.2. Dieta de exclusión

La dieta de exclusión resuelve los síntomas de alergia alimentaria, siempre y cuando ésta se aplique de forma correcta. Esta respuesta a la exclusión ayuda en el proceso diagnóstico. La reintroducción del alimento reproduce la clínica alérgica [12].

2.6.3.3. Prueba de exposición al alimento

La prueba de exposición al alimento doble ciego controlada con placebo (PEDCCP) es el patrón oro para el diagnóstico de alergia alimentaria, ya que a través de ella se confirma la tolerancia o reactividad clínica ante la ingesta del alimento [12, 92]. No obstante, dado que conlleva un riesgo para el paciente, así como consumo de recursos, se reserva para los casos en que la anamnesis, la dieta de eliminación y/o los tests diagnósticos no permiten establecer el diagnóstico con alta probabilidad. Asimismo, en proyectos de investigación como el que nos ocupa, que exigen del diagnóstico de certeza, se debe recurrir a la prueba de exposición.

La metodología que se debe seguir en las pruebas de exposición ha sido recogida detalladamente en un documento de posición de la EAACI [99] y, más recientemente, en el consenso PRACTALL [100]. En niños pequeños puede realizarse una prueba de exposición abierta, si bien en niños más mayores y adultos se recomienda realizar prueba de exposición ciega, preferiblemente doble ciego controlada con placebo, para minimizar sesgos por parte del paciente y/o el personal sanitario. Por la misma razón, el alimento debe enmascararse en gusto, color y textura. Para evitar reacciones graves y asegurar la correcta interpretación del resultado de la prueba, ésta debe realizarse cuando las co-morbilidades del paciente estén controladas, especialmente asma y dermatitis atópica, y no presente ninguna enfermedad aguda intercurrente. Asimismo, debe evitarse medicación que pueda enmascarar reacciones alérgicas, como antihistamínicos, corticoides orales u anticuerpos monoclonales anti-IgE. La prueba se debe iniciar con dosis muy bajas del alimento, administrando dosis crecientes a intervalos determinados hasta que el paciente presente signos objetivos de reacción o, si ésta no se produce, hasta alcanzar una dosis acumulativa equivalente a una ración normal para la edad. En el caso de leche o huevo, es suficiente con alcanzar 3g de proteína. La prueba debe realizarse bajo supervisión estrecha por personal médico y de enfermería especializado en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas, incluyendo cuadros de anafilaxia grave.

2.6.4. Particularidades del diagnóstico de la alergia alimentaria no mediada por IgE

En algunos cuadros de presentación típica, como la proctocolitis alérgica o la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, el grado de sospecha clínica es alto y la dieta de exclusión resuelve los síntomas. Estos datos son suficientes para establecer el diagnóstico

en la práctica clínica habitual, puesto que no existen tests diagnósticos útiles [12]. Cabe destacar que en cuadros más crónicos, la resolución de síntomas puede requerir varias semanas. Estos casos obligarán, además, un diagnóstico diferencial más amplio. En casos atípicos o si existen dudas diagnósticas, puede recurrirse a la prueba de exposición tras una fase de exclusión dietética, que reproduciría la clínica en caso de tratarse de alergia alimentaria [12]. En los trastornos gastrointestinales eosinofílicos, la biopsia endoscópica es necesaria para establecer el diagnóstico. En el caso concreto de la esofagitis eosinofílica, el diagnóstico se establece en base a una clínica de disfunción esofágica, infiltración esofágica por eosinófilos (>15 por campo de gran aumento) y ausencia de respuesta a fármacos inhibidores de la bomba de protones. El SPT y la sIgE sérica per se son insuficientes para establecer una relación de causalidad entre alergia alimentaria y la esofagitis. Sin embargo, estos tests pueden ser útiles para guiar otras decisiones, como dieta de eliminación, prueba de exposición o nuevas biopsias [12].

2.7. Seguimiento. Estimación del desarrollo de tolerancia natural

En el seguimiento del paciente con alergia alimentaria, una serie de datos pueden ayudar a estimar la probabilidad de desarrollo de tolerancia a lo largo del tiempo. En base a éstos, el clínico decidirá someter al paciente o no a una prueba de exposición al alimento, que es el único método que permite confirmar la ausencia de reactividad clínica y, con ello, que el paciente ha adquirido tolerancia. En este sentido, conocer la historia natural de cada tipo de alergia alimentaria, según el alimento y el mecanismo inmunológico implicado, es fundamental. Asimismo, las reacciones ante ingesta accidental, si se producen, informan de la persistencia de la alergia y hacen innecesaria una prueba de exposición. En el caso de la APLV y AH, que tienden a resolverse con los años en la mayoría de pacientes, diversos estudios han evaluado la utilidad de una serie de parámetros clínicos e inmunológicos para predecir el desarrollo de tolerancia natural. La mayoría de estudios coinciden en que las cifras de sIgE a lo largo del seguimiento guardan una relación inversa con la probabilidad de desarrollo de tolerancia [60, 61, 63-65, 101]. Su descenso sugiere tendencia a la tolerancia [65] y son también útiles la cifra de sIgE al diagnóstico [60, 65, 102], así como los valores pico de cada paciente [63, 64]. Así, cifras de sIgE a clara de huevo superiores a 50 kU/L se asocian con escasa probabilidad de tolerancia [64] durante la infancia y adolescencia. La presencia de sIgE frente a determinados epítomos lineales de caseína y ovomucoide se han asociado a APLV y AH persistente, respectivamente [36, 103]. Este hecho podría estar relacionado con la reciente

observación de que los pacientes que toleran productos horneados que contienen leche o huevo tienen un perfil más transitorio que quienes no los toleran [104, 105]. Asimismo, el resultado del SPT al diagnóstico y durante el seguimiento también ha mostrado utilidad como predictor de persistencia de APLV y AH [59-61, 102]. En base a estos estudios, durante el seguimiento de los niños con APLV y AH se realizan determinaciones periódicas (generalmente anuales) de sIgE y SPT. Por otra parte, la presentación de la APLV o AH con manifestaciones exclusivamente cutáneas se ha asociado con desarrollo más temprano de tolerancia [60]. En cambio, la coexistencia de asma, rino-conjuntivitis u otras alergias alimentarias se han asociado con un curso más persistente [63, 64]. En suma, los pacientes con cifras más elevadas de sIgE y SPT, reactividad frente al alérgeno modificado extensivamente por calor, otras comorbilidades alérgicas y/o reacciones más graves tienen un perfil de APLV y AH más persistente.

2. 8. Manejo terapéutico

El manejo adecuado de la alergia alimentaria pasa por identificar el alérgeno causal con el fin de evitar exposiciones y reacciones futuras. Con ello, se debe establecer un plan terapéutico individualizado verbal y escrito que explicita los alérgenos que deben ser evitados, así como el tratamiento agudo de eventuales reacciones alérgicas. Asimismo, debe asegurarse la correcta implementación de dicho plan en el entorno del paciente [12, 73].

2.8.1. Tratamiento agudo de las reacciones alérgicas

El tratamiento agudo de las reacciones alérgicas por alimentos dependerá de la gravedad y tipo de manifestaciones clínicas que se presenten. Diversos estudios han demostrado que el reconocimiento y manejo de las reacciones más graves (anafilácticas) es inadecuado, tanto en centros sanitarios como en la comunidad [12, 106]. Por ello, en la última década se han desarrollado diversos documentos de posición y guías de práctica clínica nacionales e internacionales con el fin de establecer y difundir una definición de anafilaxia que facilite su reconocimiento, así como el protocolo de tratamiento adecuado [12, 73]. La figura 11 recoge el protocolo de actuación propuesto por la EAACI [73].

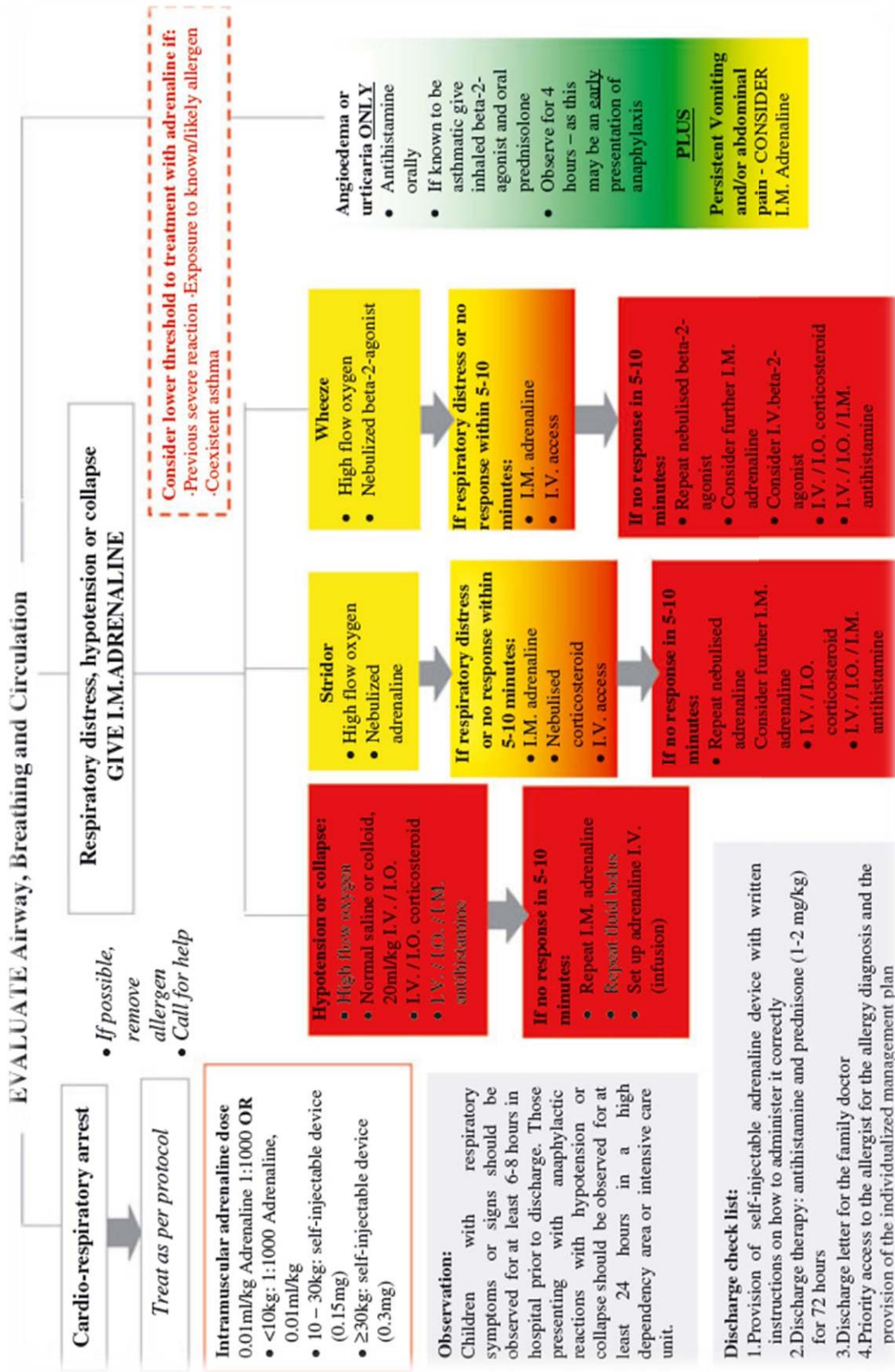


Fig.11. Protocolo de manejo inicial de las reacciones alérgicas inmediatas en Urgencias [73].

2.8.1.1. Tratamiento de reacciones leves

En el caso de reacciones leves con afectación exclusivamente cutánea (urticaria, angioedema) o rino-conjuntivitis, se recomienda el tratamiento con antihistamínicos orales no sedantes [12].

2.8.1.2. Tratamiento de la anafilaxia

Adrenalina intramuscular. La adrenalina intramuscular es el tratamiento de elección de la anafilaxia. Los demás tratamientos deben considerarse coadyuvantes [12, 73]. La administración inmediata de adrenalina im está indicada en caso de reacciones que cursan con manifestaciones cardiovasculares o respiratorias como broncoespasmo, disfonía o estridor. Asimismo, debe considerarse en pacientes que presenten abdominalgia intensa y hayan iniciado una reacción grave previa con estos mismos síntomas. Los pacientes con asma persistente en tratamiento crónico son también tributarios de tratamiento precoz con adrenalina im durante una reacción alérgica a alimentos, dado su especial riesgo de presentar broncoespasmo. Debe administrarse tan pronto se reconozcan los primeros síntomas a dosis de 0.01mg/kg de la concentración 1:1000 (1mg/1ml), con una dosis máxima de 0.5mg, en el músculo vasto lateral externo. En caso de persistencia o agravamiento de síntomas, pueden repetirse nuevas dosis con intervalo de 5-10 minutos [73]. Su efecto alfa-adrenérgico aumenta la resistencia vascular periférica, la presión arterial y la perfusión coronaria, mientras reduce la urticaria y el angioedema. Su efecto beta-1-adrenérgico incrementa la frecuencia y contractilidad cardíaca. Su efecto beta-2-adrenérgico induce broncodilatación e inhibe la liberación de mediadores inflamatorios. Las contraindicaciones para la administración de éste fármaco son enfermedades coronarias o disritmias, muy infrecuentes en la infancia. Dado que la adrenalina es la piedra angular del tratamiento de la anafilaxia y ésta se presenta generalmente en la comunidad, se han desarrollado dispositivos auto-inyectables de adrenalina que los pacientes de riesgo deben llevar consigo en todo momento. Éstos deben ser prescritos en caso de anafilaxia previa, asma persistente asociado, anafilaxia inducida por ejercicio o de origen desconocido [73]. Al prescribirlos es indispensable la instrucción del paciente, familia y cuidadores en su uso, puesto que se ha observado que su aplicación es, con frecuencia, insuficiente y/o incorrecta [107].

Tratamientos coadyuvantes. La administración rápida de antihistamínicos anti-H1 de segunda generación (no sedantes) está recomendada en niños expuestos al alimento al que son alérgicos o en caso de desarrollo de clínica alérgica. No obstante, no hay datos de su eficacia en anafilaxia [73].

Los corticoides no se deben considerar como fármacos de primera línea en anafilaxia, puesto que su efecto se inicia 4-6 horas después de su administración. No obstante, por sus propiedades antiinflamatorias, continúan recomendándose en las 48 horas siguientes al episodio [73].

Ante manifestaciones respiratorias o cardiovasculares, debe administrarse oxígeno de alto flujo. Para síntomas de broncoespasmo, son útiles los beta-2-agonistas inhalados mediante nebulizador o cámara espaciadora. Ante síntomas cardiovasculares como hipotensión arterial o taquicardia, es necesario aportar fluidos por vía intravenosa. Se recomiendan coloides o cristaloides a dosis inicial de 20 ml/kg durante 10-20 minutos, que puede ser repetida. En caso de precisar más de 40ml/kg, se recomienda iniciar soporte inotrópico mediante infusión de dopamina o adrenalina, así como inicio de ventilación mecánica [12, 73].

Por el riesgo de reacciones bifásicas, los pacientes que han desarrollado clínica respiratoria deben ser monitorizados estrechamente al menos durante 6-8 horas, mientras que aquellos con clínica cardiovascular deben permanecer en una unidad de vigilancia intensiva durante al menos 24 horas [73].

2.8.2. Evitación del alérgeno alimentario

La única forma de manejo universalmente aceptada en alergia alimentaria es la evitación del alérgeno causal [12, 73, 108]. Esta medida parece sencilla en teoría, pero, en el caso de alérgenos ubicuos como leche y huevo, supone una gran restricción dietética (Figs. 12-13) y resulta difícil en la práctica.

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

2.8.2.1. Posibles vías de exposición al alérgeno

La mayoría de reacciones alérgicas se producen por la ingesta del alérgeno [108]. No obstante, el contacto cutáneo directo puede llevar a reacciones locales en piel [109]. Además, la inhalación de proteínas alergénicas aerosolizadas durante el cocinado o procesamiento energético de los alimentos y su contacto con la mucosa respiratoria de pacientes especialmente susceptibles puede inducir síntomas de broncoespasmo o rino-conjuntivitis [110].



Fig. 12. Productos que contienen proteína de leche de vaca



Fig. 13. Productos que contienen proteína de huevo

2.8.2.2. Dietas de exclusión

Lectura de etiquetado de productos envasados. La correcta evitación del alérgeno pasa por el conocimiento del contenido exacto de todo alimento que se ofrece al paciente. En este sentido, resulta útil aportar a las familias y cuidadores listados de productos que contienen habitualmente leche o huevo (tablas 4-5). Igualmente, se debe alertar de la necesidad de evitar leche de otros mamíferos en pacientes con APLV y huevos de otras aves en

pacientes con AH, dada la amplia reactividad cruzada entre especies. En el caso de productos envasados, la seguridad del paciente pasa por la lectura sistemática del etiquetado de todos los productos que quiera consumir. En España, la industria alimentaria debe cumplir con la Legislación Europea sobre el etiquetado de alimentos envasados [111]. Ésta obliga, desde el año 2005, a alertar con claridad de la presencia de los siguientes alimentos alergénicos, independientemente de la cantidad en que se encuentren: huevo, leche, cacahuete, frutos secos, gluten, soja, crustáceos, sésamo, apio y mostaza. Por tanto, los términos claros “leche” y/o “huevo” deben aparecer siempre en las etiquetas de los productos que los contengan. No obstante, un estudio español sobre reacciones accidentales por leche y huevo en niños con APLV y AH refleja la dificultad práctica que entraña la evitación de estos alérgenos [112, 113]. Por un lado, evidencia que las familias no siempre leen las etiquetas. Esto podría ser especialmente cierto en el caso de productos previamente consumidos, pero que podrían haber variado en su composición recientemente. Por otra parte, la Legislación Europea actual presenta una serie de limitaciones que pueden constituir un riesgo para el paciente alérgico alimentario [111]. Por un lado, en establecimientos como panaderías, heladerías o puestos de mercados, se permite la venta de alimentos elaborados sin información escrita alguna sobre sus ingredientes. Dichos productos contienen muy frecuentemente leche, huevo y/o frutos secos, por lo que estos lugares son de especial riesgo. Igualmente, se permite, a discreción del productor, la inclusión de “advertencias” en las etiquetas, como “puede contener” o “elaborado en una instalación con”. Aunque esta estrategia puede resultar beneficiosa para el paciente alérgico, dado que le alertan de esta posibilidad, frecuentemente es perjudicial, especialmente si se utilizan de forma amplia. Se ha estimado que un 17% de productos de supermercado contienen este tipo de advertencias [114]. Ello lleva a parte de los consumidores alérgicos, especialmente los adolescentes, a percibir un riesgo bajo de presencia real del alérgeno y a ignorar estas advertencias [115]. Sin embargo, un estudio reveló que un 42% de productos etiquetados como “puede contener leche” la contenía [116] y se han reportado reacciones graves por tales productos [108]. Por tanto, la recomendación general debe ser evitar los productos con estas advertencias, dado que es imposible establecer el riesgo exacto al consumirlos [12, 108]. Esto supone una restricción muy importante en la gama de productos que puede consumir el paciente con APLV o AH.

Por último, una serie de productos que pueden contener alérgenos alimentarios y, en concreto, huevo y leche, no están sometidos a la regulación que obliga a notificar su presencia. Es el caso de bebidas alcohólicas, cosméticos o material escolar como tizas, pinturas o plastilina [111].

Productos que contienen o pueden contener proteína de leche de vaca:

Productos lácteos: leche de vaca, yogur, queso, requesón, nata

Pan de molde, baguettes, pan de Viena

Alimentos precocinados, caldos preparados, salsas

Hamburguesas, salchichas, embutidos y patés

Harinas y cereales

Galletas, pasteles, chocolates, bombones, turrone

Batidos, zumos de fruta, helados, sorbetes, horchata

Caramelos y otras golosinas.

Vinos y licores.

Otros: Cosméticos y productos de higiene personal como cremas, jabones, maquillajes, dentífricos, toallitas; material escolar, como pinturas o tizas; medicamentos; alimentos para mascotas

Tabla 4. Productos que contienen proteína de leche de vaca.

Productos que contienen o pueden contener proteínas de huevo:

Huevo cocido, huevo pasado por agua, huevo frito, tortilla,

Productos de pastelería, horno y similares: bizcochos, magdalenas, brioches, galletas, pasteles, merengue, gelatinas, dulces, turrone, flanes, cremas, hojaldre, empanadas. cobertura brillante de productos similares.

Helados, batidos, sorbetes.

Alimentos precocinados, caldos preparados, purés, salsas (mahonesa, carbonara, ...)

Rebozados, empanados.

Pasta fresca o al huevo, ñoquis.

Embutidos, salchichas, patés.

Harinas, pan rallado, cereales de desayuno.

Caramelos y otras golosinas.

Vinos.

Determinados medicamentos y vacunas de calendario.

Tabla 5. Productos que contienen proteína de huevo.

Medidas para la elaboración de comidas. Asimismo, la seguridad del paciente alérgico alimentario pasa por la aplicación de una serie de medidas estrictas durante la elaboración, almacenamiento y presentación de las comidas que minimicen el riesgo de contaminación con el alérgeno. Esto implica conocer los ingredientes e identificar los alimentos destinados al paciente alérgico. Implica también evitar el contacto con restos del alérgeno mediante lavado de manos, uso de utensilios diferentes o correctamente lavados (sartenes, planchas, cubiertos, batidora, etc) y evitación de aceites contaminados. Por tanto, determinados lugares son de especial riesgo, como puestos de comida, comedores escolares, restaurantes (especialmente los “buffet” o “catering”) o reuniones sociales, dado que el cumplimiento de estas medidas exige formación previa y gran implicación. Varios estudios han demostrado que el conocimiento sobre las necesidades del alérgico alimentario por parte del personal de hostelería es escaso [117]. El paciente, su familia y cuidadores deben ser conscientes de ello, manifestar de forma explícita sus necesidades y/o evitar los productos que se le ofrecen si no son seguros. Esto condiciona de forma muy significativa la dinámica familiar. Por último, hasta un 16% de pacientes con alergia alimentaria ha presentado reacciones alérgicas debido a saliva contaminada tras besarse con otras personas, según un estudio danés que incluyó 839 sujetos [118].

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

2.9. Impacto en la salud y la calidad de vida

La alergia alimentaria tiene una repercusión sustancial en la salud y el bienestar del niño y su familia, especialmente en el caso de alimentos básicos y ubicuos como leche o huevo. Por un lado, las dietas de evitación pueden llevar a deficiencias nutricionales. Asimismo, en caso de ingesta accidental, el paciente puede sufrir reacciones alérgicas que pueden llegar a ser fatales. El miedo a que esto ocurra, unido a las restricciones sociales que implica una dieta estricta, impactan negativamente en la calidad de vida de pacientes y familias. A ello se une el coste económico derivado de la enfermedad. Por otra parte, los pacientes con alergia alimentaria presentan frecuentemente otras enfermedades alérgicas (asma, dermatitis

atópica, rinitis) que, como veremos, afectan también negativamente la salud y la calidad de vida. Todos estos aspectos se abordarán en profundidad a continuación.

2.9.1. Reacciones accidentales

Las reacciones accidentales constituyen el principal riesgo para los pacientes con alergia alimentaria, dado que éstas pueden ser amenazantes para la vida. En base a esto se establece la necesidad de evitar el alérgeno de forma estricta. No obstante, prueba de que la evitación de leche o huevo por parte de paciente con APLV o AH no siempre se consigue es el hecho de que las reacciones accidentales son frecuentes. Según el estudio español citado, a lo largo de 12 meses de seguimiento, de 88 niños con APLV, un 40% presentó reacciones accidentales, siendo graves un 15% (afectación cardiovascular o de vía respiratoria baja) [112]. De 92 niños con AH, un 21% presentó reacciones accidentales, siendo graves un 8% [113]. Además, un 65% de niños había presentado alguna reacción accidental a lo largo de su vida, a pesar de su corta edad (2.7 y 4.5 años de media, respectivamente). La mayoría de reacciones se produjeron en el domicilio, en situaciones cotidianas y, en su mayoría, por productos envasados, lo que evidencia que, incluso en circunstancias sin especial riesgo, se producen errores.

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

- La ubicuidad del alérgeno, especialmente en productos comerciales en que puede presentarse oculto, como es el caso de leche y huevo.
- El grado de educación e implicación del paciente, su familia y cuidadores en el cumplimiento de las medidas necesarias para una correcta evitación del alérgeno.
- La legislación del país sobre el etiquetado de productos comerciales que pueden contener alérgenos alimentarios.
- El grado de sensibilización del paciente. Así, presentar cifras más elevadas de sIgE se ha identificado como un factor de riesgo para presentar reacciones accidentales en niños con APLV y AH [112, 113].
- El umbral de reactividad del paciente, sobre el que existe una gran variabilidad inter-individual. Cabe destacar que se han descrito reacciones a dosis de leche y huevo inferiores a 1 mg [119].
- La presencia de factores aumentadores de reacción.
- Presentar asma de base es un factor de riesgo para presentar reacciones accidentales graves en APLV.

2.9.2. Impacto nutricional

Los alérgenos alimentarios más comunes en la infancia (leche, huevo, pescado, soja, frutos secos, marisco [17] constituyen fuentes proteicas de alto valor biológico, esenciales para correcto crecimiento y desarrollo. La leche de vaca supone la principal fuente de proteínas, grasa, calcio y vitamina D en muchos niños, así como una fuente de vitaminas B12, B5, A, riboflavina y fósforo. Por su parte, el huevo aporta proteínas, vitamina B12, B5, riboflavina, biotina y selenio [120].

La necesidad de evitar la leche o el huevo de forma estricta lleva a una restricción dietética muy significativa. Además, es muy frecuente la co-existencia de varias alergias alimentarias en un mismo paciente, lo que implica una mayor limitación dietética. Así, más del 90% de pacientes con APLV o AH en dos series estadounidense de más de 800 pacientes asociaban alergia a otros alimentos [63, 64]. Asimismo, se observan casos de conductas aversivas y/o muy restrictivas, que empeoran la situación [89]. Por tanto, es necesario el consejo nutricional especializado que recomiende alternativas adecuadas para cubrir las necesidades de energía, macro y micronutrientes y permita un correcto crecimiento y desarrollo del niño alérgico [120]. Lograr este balance nutricional correcto resulta un reto en muchos casos y, desafortunadamente, la intervención de profesionales con formación específica en dietética no siempre se produce. En consecuencia, diversos estudios europeos y estadounidenses han demostrado déficits nutricionales en alérgicos alimentarios, en cuanto a macronutrientes, micronutrientes [121-123] y energía total, incluyendo casos de raquitismo [124]. Estas carencias son especialmente frecuentes en niños con alergia alimentaria múltiple y/o APLV. Así, en una serie de 98 niños se observó que aquellos con alergia alimentaria múltiple presentaban una estatura para su edad inferior que aquellos con una única alergia alimentaria [121]. En un estudio en 100 niños con APLV se observó una estatura y un índice peso para estatura inferior que en controles sanos [122]. Por tanto, la elección de una alternativa adecuada en niños con APLV es primordial. En niños menores de 2 años, la Guía DRACMA de la Organización Mundial de la Salud [33] recomienda fórmulas altamente hidrolizadas de caseína o seroproteínas, formulas elementales de aminoácidos o hidrolizados de soja o arroz. Por encima de esta edad, si los requerimientos proteicos están cubiertos mediante alimentos sólidos, pueden utilizarse fórmulas de otras fuentes vegetales enriquecidas en calcio, como bebidas de soja, almendras o avena. Asimismo, a las madres que amamantan a sus bebés afectados de APLV se les recomienda dieta de evitación de leche de vaca. Esto obliga a supervisar la dieta materna, especialmente en cuanto a ingesta de proteínas, calcio y vitamina D. Por otra parte, el huevo supone un porcentaje menor del contenido dietético y, por tanto, su evitación aislada tiene un menor impacto nutricional. No

obstante, es un ingrediente muy habitual en la dieta occidental y los pacientes con AH deben aprender a evitarlo y sustituirlo por otros productos al cocinar, con lo que el consejo dietético es también necesario [89].

2.9.3. Afectación de la calidad de vida

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida como "la percepción de un individuo de su posición en la vida, en el contexto cultural y el sistema de valores en que vive, en relación con sus metas, objetivos, expectativas, valores y preocupaciones" [125].

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) hace referencia a la percepción de una persona o grupo del efecto que una enfermedad y su tratamiento tiene en su calidad de vida y funcionamiento diario. En ella se diferencian 3 componentes: social, psicológico y físico [125].

Diversos estudios han evidenciado la afectación de la CVRS por sufrir alergia alimentaria, tanto a través de cuestionarios genéricos, como específicos. Según estudios en alérgicos a cacahuete, supera la repercusión de enfermedades reumatológicas o diabetes tipo I. La vigilancia constante requerida para evitar el alérgeno y el miedo a reacciones potencialmente graves provocan ansiedad y condicionan numerosas actividades diarias, ya que muchas de ellas implican la exposición potencial a comida (colegio, guardería, campamentos, vacaciones, restaurantes, celebraciones, reuniones familiares, etc.). El hecho de que las reacciones alérgicas graves se presentan de forma repentina y progresan de forma rápida, siendo los padres o cuidadores quienes deben actuar en primera instancia, supone también una carga importante para ellos [126]. En niños preescolares, el miedo y la ansiedad a presentar reacciones accidentales parecen ser los componentes fundamentales, mientras que las limitaciones sociales y dietéticas afectan en mayor medida la CVRS en niños escolares [127]. La alergia alimentaria parece tener un menor impacto en la CVRS de los adolescentes [128], si bien esta falta de miedo les puede llevar a situaciones de riesgo y, de hecho, adolescentes y adultos jóvenes tienen mayor riesgo de morir por alergia alimentaria [80]. Así, en un estudio en 147 adolescentes y adultos jóvenes con alergia alimentaria, en su mayoría a cacahuete, un 54% reconocía consumir alimentos no seguros y un 39% expresaba no llevar auto-inyector de adrenalina "siempre" [129]. En cambio, la principal preocupación de los adultos es encontrar productos seguros. Asimismo, algunos padres expresan problemas como sobreprotección, tensiones con familiares y cuidadores por falta de comprensión sobre las necesidades del niño, desconfianza para delegar el cuidado de sus hijos o situaciones de acoso escolar [125].

2.9.4. Repercusión económica

La alergia alimentaria conlleva un elevado coste económico, derivado del consumo de recursos sanitarios y pérdida de productividad laboral. Asimismo, la economía familiar suele verse afectada, al recurrir a un repertorio más reducido y seleccionado de productos [14]. En el año 2011 se publicó el primer estudio de estimación del coste económico derivado de alergia alimentaria en EEUU a lo largo de un año en niños y adultos [14]. Los costes directos a nivel nacional se calcularon en 307 millones de dólares, repartidos en visitas de ambulatorio (52.2%), urgencias (20%), consultas externas (3.9%), ingresos hospitalarios (11.8%), uso de ambulancias (3%) y uso de auto-inyectores de adrenalina (8.7%). Los costes indirectos por pérdida de productividad laboral se estimaron en 203 millones de dólares, de los cuales, un 85% se atribuyó a absentismo laboral derivado de visitas médicas e ingresos, y un 15% a fallecimientos por reacciones anafilácticas. Más recientemente, se han publicado resultados del estudio Europrevall sobre costes directos de alergia alimentaria en 1411 pacientes de 9 países europeos, incluido España [130]. La media anual de gasto por paciente resultó ser de 2016 dólares en adultos y 2197 dólares en niños de 7-11 años. Estas cifras suponen 1.9 y 2.5 veces, respectivamente, el gasto de controles adultos y niños sin alergia alimentaria. La gravedad de la alergia alimentaria parece condicionar el gasto sanitario. Así, los casos graves supusieron un gasto del doble respecto a los casos leves, mientras los casos moderados, un 68% superior.

3. OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

3.1. Introducción

En las diferentes enfermedades alérgicas subyacen factores de riesgo genéticos y ambientales comunes. Por ello, es habitual que varias entidades coexistan en un mismo paciente, conformando en muchos casos la marcha atópica. Así, los niños con dermatitis atópica tienen un riesgo aumentado de desarrollar alergia alimentaria, asma y rinitis [10]. Muchos pacientes con asma tienen rinitis (hasta un 80% según algunas series) y viceversa [131]. Igualmente, los niños con APLV o AH asocian frecuentemente otras enfermedades alérgicas. En una serie de 807 niños estadounidenses con APLV, tras un seguimiento mediano de 4.5 años, el 71% presentaba dermatitis atópica; el 49%, asma y el 40%, rinitis [63]. En 881 niños con AH del mismo centro, tras 5 años de seguimiento, el 88% presentaba dermatitis atópica; el 54%, asma y el 55%, rinitis [64]. Asimismo, más del 90% asociaba otras alergias

alimentarias. De la misma forma, los pacientes del presente trabajo, seleccionados por presentar APLV o AH persistente, más allá de los 5 años de edad, presentarán con frecuencia estas enfermedades. Con el fin de aportar un marco adecuado que permita contextualizar su situación clínica global, así como la posible influencia de la inmunoterapia oral a leche y huevo sobre ellas, describiremos la fisiopatología y características de estas co-morbilidades alérgicas, así como el proceso diagnóstico y manejo terapéutico realizado a lo largo del seguimiento.

3.2. Dermatitis atópica

3.2.1. Generalidades

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria pruriginosa. Es muy frecuente en la infancia, afectando a un 15-20% de niños en países desarrollados. Generalmente se inicia en los primeros 12 meses de vida y el cuadro es leve en un 70-80% de casos. En unos pacientes la dermatitis se resolverá con el tiempo, mientras que otros tendrán un curso persistente. El principal factor de riesgo para presentar dermatitis atópica persistente es su gravedad al inicio. Por otra parte, el inicio en el primer año de vida, el ambiente urbano y la coexistencia de alergia respiratoria se asocia con cuadros de DA más grave [132].

3.2.2. Patogenia

Existen dos modelos, probablemente complementarios, para explicar la patogénesis de la dermatitis atópica, de forma similar a la hipótesis que explica la marcha atópica. El modelo más aceptado actualmente plantea la dermatitis atópica como el resultado de un defecto primario en la función de barrera cutánea, debido a alteraciones estructurales y funcionales intrínsecas de la piel. Así, mutaciones en el gen de la filagrina se asocian con dermatitis atópica grave y persistente. Por otra parte, el modelo tradicional plantea la dermatitis atópica como consecuencia de una alteración inmune primaria en respuesta a factores ambientales, como alérgenos, patógenos e irritantes [133].

La relevancia de alérgenos alimentarios en la patogenia de la dermatitis atópica es un asunto controvertido y difícil. Por un lado, la presencia de sIgE frente a alérgenos alimentarios es muy frecuente en niños con dermatitis atópica, oscilando entre el 30 y el 80% de casos, dependiendo de la población estudiada. No obstante, esta sensibilización puede no tener relevancia clínica alguna, como ocurre en la mayoría de casos [134]. En cambio, en determinados casos, algunos alérgenos alimentarios cumplen un papel patogénico en la dermatitis, exacerbando el cuadro. Esto ocurre en un tercio de pacientes con dermatitis atópica grave y es menos frecuente en la moderada o leve. No existe un test diagnóstico que

permita detectar relaciones de causalidad entre alergia alimentaria y dermatitis atópica. Cuando se sospeche la implicación de un determinado alimento, la presencia de sIgE puede apoyar esta sospecha, aunque un resultado negativo no lo descarta. El único procedimiento diagnóstico aceptado para confirmar la relación de causalidad es la evitación de dicho alimento durante 4-6 semanas (que debería asociar una marcada mejoría), seguido de su reintroducción (que debería empeorar la dermatitis atópica). Este proceso debe realizarse idealmente en fases relativamente estables de la enfermedad, ya que sus propias oscilaciones y/o el uso de corticoides tópicos pueden actuar como factores de confusión [134, 135]. Finalmente, en un 35% de casos de dermatitis atópica coexiste una alergia alimentaria mediada por IgE y las cifras de sIgE son útiles para predecir reacciones alérgicas inmediatas en estos pacientes [10]. El huevo es el alimento más frecuentemente implicado.

Igualmente, la sensibilización a alérgenos inhalantes es también muy frecuente en pacientes con dermatitis atópica, sobre todo, en niños más mayores y adultos, si bien su relevancia en la patogenia de la dermatitis atópica no está bien establecida. La sensibilización a ácaros del polvo doméstico es la más frecuente y la de mayor relevancia clínica, con lo que las normas de evitación podrían ser beneficiosas en algunos pacientes.

3.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis atópica es clínico, ya que cursa con lesiones típicas, habitualmente en un contexto de historia personal o familiar de atopía. Williams y cols [136] desarrollaron en 1997 unos criterios diagnósticos sencillos que han sido ampliamente validados. De acuerdo a ellos, para establecer el diagnóstico de dermatitis atópica es indispensable la presencia de prurito cutáneo en el niño en los 12 meses previos, junto a 3 ó más de los siguientes criterios: xerosis cutánea generalizada en el año previo, afectación de pliegues cutáneos, dermatitis flexural típica, historia personal de rinitis o asma (o historia de enfermedad atópica en familiar de primer grado en niño menor de 4 años) e inicio antes de los 2 años de edad. En el diagnóstico diferencial se deben contemplar, fundamentalmente, la dermatitis seborreica, escabiosis, dermatitis de contacto y psoriasis.

3.2.4. Evaluación de gravedad

Se han desarrollado diversas escalas para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica. En el presente proyecto se ha utilizado la escala SCORAD, elaborada por la European Task Force on Atopic Dermatitis, que ha sido ampliamente validada [137]. Para su estimación, se debe evaluar la extensión, la intensidad de las lesiones y una serie de síntomas subjetivos. Para medir la extensión se aplican las proporciones expuestas en la figura 14. Para medir la

intensidad se utilizan 6 parámetros –correspondientes a los hallazgos típicos- en una escala de 0 a 3: eritema, edema/pápulas, excoriaciones, liquenificación, exudación/costras y sequedad. Los parámetros subjetivos son: prurito diario y falta de sueño en los últimos 3 días, evaluados mediante una escala analógica visual de 10 (máximo 20). La fórmula del índice SCORAD es $A/5 + 7B/2 + C$, donde A es la extensión (0-100, 20% de la puntuación), B la intensidad (0-18, 60% de la puntuación) y C los síntomas subjetivos (0-20, 20% de la puntuación). La máxima puntuación es 103. La dermatitis es leve si la puntuación es inferior a 25; moderada si resulta entre 25 y 50; y grave si es superior a >50. El índice “SCORAD objetivo” excluye los síntomas subjetivos (C) y su máxima puntuación es 83 (leve: <15, moderada: 15-40, grave: >40) [137].

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

Last Name First Name

Date of Birth: DD/MM/YY

Date of Visit

INSTITUTION

PHYSICIAN

Topical Steroid used:

Potency(brand name)

Amount / Month (6)

Number of flares / Month

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	<input type="text"/>
Edema/Papulation	<input type="text"/>
Oozing/crust	<input type="text"/>
Excoriation	<input type="text"/>
Lichenification	<input type="text"/>
Dryness *	<input type="text"/>

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS (average representative area)

0= absence
1= mild
2= moderate
3= severe

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0to10) 0 10

SLEEP LOSS (0to10) 0 10

TREATMENT:

REMARKS:

Fig. 14. Índice Scora para la evaluación de la gravedad de la dermatitis atópica [137].

3.2.5. Impacto en la calidad de vida

El impacto en la calidad de vida del niño con dermatitis atópica y su familia puede ser muy importante, especialmente en los casos moderados y graves [132]. Esto debe ser valorado y abordado adecuadamente. Así, el prurito dificulta el sueño hasta un 60% de niños. Esto lleva al cansancio, alteración del humor y disminución del rendimiento escolar/laboral. Igualmente, la dermatitis atópica puede condicionar la vida del niño, al requerir diariamente numerosas cremas y limitar determinados aspectos cotidianos (deportes como natación, vacaciones, quedarse en casa de amigos, tener animales, el vestir, etc.). Asimismo, por su aspecto y por estas restricciones, el niño puede sufrir ansiedad y depresión, que se agrava cuando es objeto de burlas o acoso escolar.

3.2.6. Tratamiento

Su objetivo es reducir las manifestaciones clínicas (prurito y lesiones cutáneas) y evitar exacerbaciones, al tiempo que se intentan minimizar los efectos adversos del propio tratamiento. Se deben evitar los factores que tienden a exacerbar la dermatitis, como cambios de temperatura, sequedad ambiental, determinados productos químicos, jabones, polución, alérgenos, etc. El uso de emolientes grasos es fundamental para reparar la barrera cutánea alterada. Su aplicación debe ser tan frecuente como sea necesario, varias veces al día. Para controlar la inflamación, se utilizarán corticoides tópicos hasta mejorar o resolver las lesiones, durante períodos limitados de tiempo (1-3 semanas). En función de la intensidad de las lesiones, se utilizarán corticoides de potencia adecuada. En cara y pliegues, no deben utilizarse corticoides de alta potencia por el mayor riesgo de atrofia cutánea. En caso de requerir cursos frecuentes de corticoides, especialmente en cara o pliegues, pueden utilizarse como alternativa fármacos inhibidores de la calcineurina, como pimecrolimus o tacrolimus, por vía tópica. Tanto corticoides como inhibidores de calcineurina utilizados dos días por semana se han mostrado útiles en prevenir recurrencias. Los antihistamínicos tienen un efecto limitado en el control del prurito, si bien el efecto sedante puede ayudar en determinados pacientes. La sobreinfección por *S aureus*, *malassezia* y/o virus herpes debe ser tratada con antimicrobianos adecuados [138].

3.3. Asma

3.3.1. Epidemiología

El asma es la enfermedad crónica de la vía respiratoria baja más frecuente en la infancia en todo el mundo. Puede afectar en gran medida la calidad de vida de los pacientes y

conlleva un gran impacto económico. Generalmente se inicia en los primeros años de vida y tiene un curso variable, pudiendo remitir o persistir en el tiempo. La mitad de niños preescolares con sibilancias quedará asintomático antes de alcanzar la edad escolar. En cambio, en los casos graves o con sustrato atópico, el asma tiende a persistir [139].

3.3.2. Concepto y patogenia

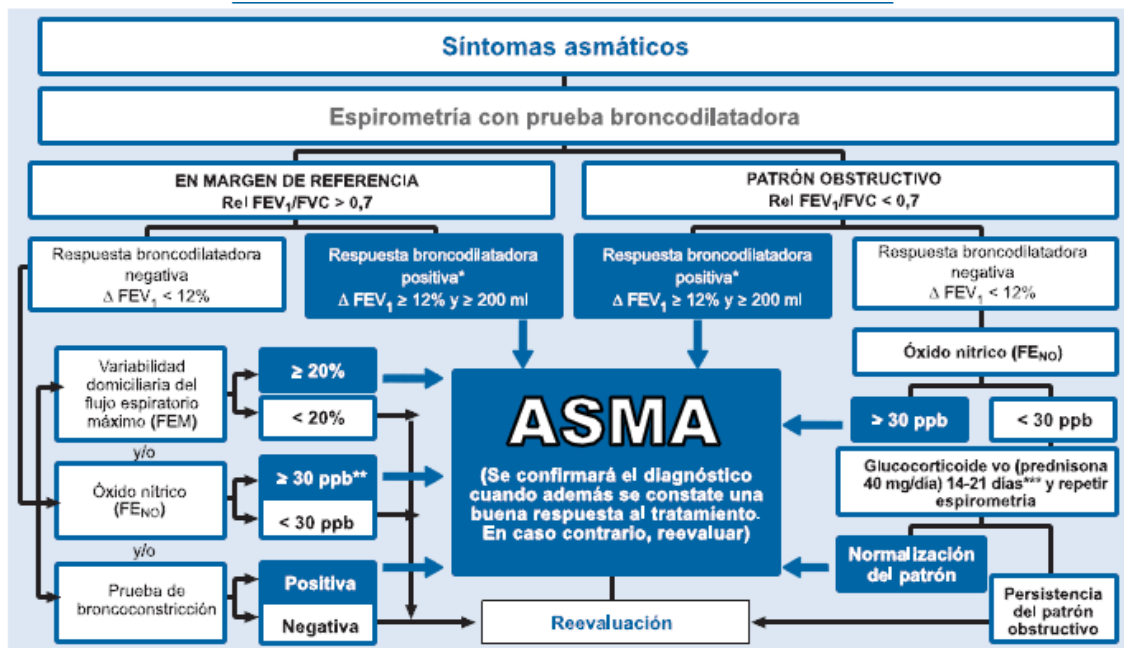
Se define como una enfermedad inflamatoria crónica que asocia un grado variable de obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial. Se presenta como episodios recurrentes de sibilancias, tos, dificultad respiratoria y/o opresión torácica.

A nivel fisiopatológico, se caracteriza por la inflamación crónica de la vía aérea. Las infecciones, la exposición a microorganismos, estrés, polución, alérgenos y humo de tabaco pueden contribuir a esta inflamación. Los alérgenos inhalantes potencialmente implicados en la patogenia del asma (y la rinitis) se dividen en alérgenos de exterior (pólenes, hongos) o interior (ácaros y epitelio de animales). Diversas células inflamatorias (mastocitos, eosinófilos, linfocitos, macrófagos, células dendríticas) y estructurales (células epiteliales, células del músculo liso) participan en el proceso, produciendo mediadores (como citocinas, quimiocinas y cisteinil-leucotrienos) que intensifican la inflamación y promueven la estenosis e hiperreactividad bronquial. La hiperreactividad bronquial se asocia con una contracción excesiva del músculo liso en respuesta a virus, irritantes, alérgenos o estímulos neurales. La estenosis de la vía aérea en los episodios agudos se debe a la combinación del edema, infiltración por células inflamatorias, hipersecreción de moco, contracción del músculo liso y descamación epitelial. Estos cambios son reversibles en gran medida. Sin embargo, a medida que la inflamación progresa, la estenosis se acentúa y se hace constante, asociando una serie de cambios estructurales estables que se conocen como remodelamiento [139, 140].

3.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico de asma en niños parte generalmente de una historia clínica de episodios recurrentes de sibilancias. El número de episodios se ha establecido en 3 o más de forma arbitraria. El carácter típico de los síntomas es muy importante para apoyar el diagnóstico y suele consistir en episodios de tos, sibilancias, dificultad respiratoria u opresión torácica desencadenada por la exposición a diversos estímulos como irritantes (frío, humo de tabaco), alérgenos (animales domésticos, pólenes, ácaros), infecciones respiratorias, ejercicio, llanto, o risa, que aparecen especialmente por la noche o a primeras horas de la mañana. La historia personal de atopia y una historia familiar de asma apoyan el diagnóstico [139].

La evaluación de la función pulmonar es importante en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil. Según el Consenso Internacional sobre Asma Pediátrico (ICON, por sus siglas en inglés), estas pruebas son un apoyo para el diagnóstico, que debe basarse en la clínica típica [139]. En cambio, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) establece que el diagnóstico del asma debe basarse en pruebas objetivas de función pulmonar, como se detalla en el algoritmo de la figura 15 [140]. Según este algoritmo, ante una clínica sugestiva, es diagnóstico de asma la detección en la espirometría basal forzada de un patrón obstructivo (cociente FEV1/ FVC <0.7 o FEV 1 inferior al 80% del previsto para edad y talla) y/o reversible (incremento del FEV1 >12% 15 minutos tras aplicación de 400 mcg de salbutamol inhalado). La mayoría de niños con asma episódico tienen pruebas de función respiratoria normales en condiciones basales y esto no excluye el diagnóstico de asma. En este caso, las pruebas de metacolina, manitol o el test de esfuerzo, que demuestran hiperreactividad bronquial (descenso del FEV1 >12%), pueden confirmar el diagnóstico. Igualmente, una determinación de óxido nítrico exhalado elevada (>30 ppb) apoya el diagnóstico de asma al traducir la presencia de inflamación eosinofílica en el epitelio bronquial.



*En niños, un incremento del 12% es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea menor de 200 ml.
 **En los casos en los que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica.
 ***Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500-2.000 µg de fluticasona, en tres o cuatro tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Fig.15. Algoritmo diagnóstico de asma según Guía GEMA [140].

En la infancia, el asma de causa alérgica es frecuente. Es más probable en caso de antecedentes personales o familiares de atopia. Se debe investigar la potencial implicación de alérgenos inhalantes mediante la determinación de IgE sérica o SPT frente a alérgenos que

puedan explicar el patrón clínico del paciente. Existen diferencias regionales en el patrón de alérgenos relevantes, debido a las diferentes condiciones climáticas y geográficas. Así, en la provincia de Barcelona, el panel básico de alérgenos inhalantes habituales comprende ácaros (*Dermatophagoides*), hongos (*Alternaria*), determinados pólenes (platanero, gramíneas, parietaria, olivo), así como epitelio de perro y gato. La presencia de sensibilización apoya el diagnóstico de asma y puede traducir una posibilidad de mejoría con medidas de evitación y/o inmunoterapia alérgeno-específica. La sensibilización a alérgenos de interior (ácaros, epitelio de gato) es un factor de riesgo para asma persistente y grave.

En el diagnóstico diferencial del asma se deben considerar diversas entidades, como fibrosis quística, displasia broncopulmonar, infecciones, alteraciones anatómicas que cursan con obstrucción al flujo aéreo, cardiopatías, así como reflujo gastroesofágico o enfermedades neuromusculares que pueden asociar broncoaspiración [139].

3.3.4. Clasificación de gravedad

La gravedad del asma se establece en base a la frecuencia e intensidad de los síntomas, los requerimientos de broncodilatadores de rescate y los resultados de las pruebas de función pulmonar. Se debe determinar antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento. Una vez iniciado éste, la gravedad vendrá determinada por el nivel de tratamiento requerido para mantener el control. La Guía GEMA diferencia 4 categorías, como se detalla en la tabla 6 [140].

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	– De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/semanas – Máximo 4-5 crisis/año	– < de uno cada 5-6 semanas – Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	–	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	–	–	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	–	–	≤ 3 días por semana	> 3 días por semana
Función pulmonar – FEV ₁ – Variabilidad PEF	> 80% < 20%	< 80% < 20%	> 70% - < 80% > 20% - < 30%	< 70% > 30%

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 6. Clasificación de gravedad del asma en niños según Guía Española para el manejo del Asma [140]

3.3.5. Tratamiento

El tratamiento del asma tiene por objetivo lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, tanto en su vertiente denominada de “control actual” (control de síntomas, de limitación de actividades cotidianas, de afectación de función pulmonar), como la de “riesgo futuro” (prevención de exacerbaciones, de pérdida progresiva de función pulmonar y de efectos adversos por el tratamiento). Para conseguirlo se debe seguir una estrategia individualizada a largo plazo que cubra todas las medidas útiles para el control la enfermedad. Así, debe incluir las medidas de educación sanitaria, el tratamiento farmacológico óptimo ajustado a la situación clínica del paciente, las medidas de control ambiental relevantes para cada caso, así como la supervisión periódica que permita reajustar estas medidas y optimizar el control [140].

3.3.5.1. Educación sanitaria

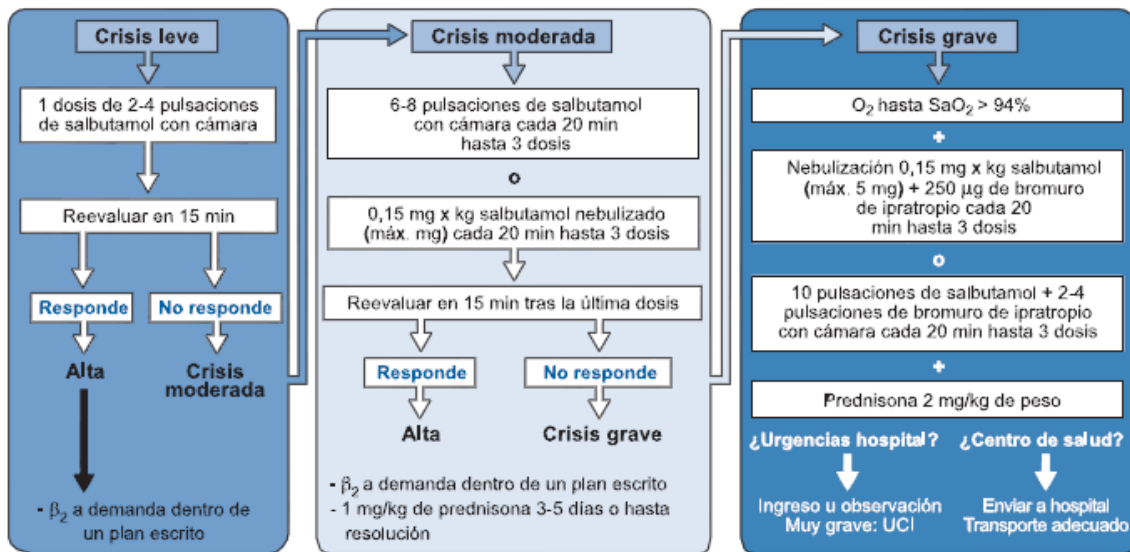
Su objetivo es proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su auto-cuidado y el cumplimiento terapéutico. Se debe dar información comprensible sobre el carácter crónico del proceso, que obligará a cumplir una serie de medidas terapéuticas a largo plazo, así como su carácter fluctuante, con la eventual presentación de exacerbaciones. Se debe aportar un plan de acción individualizado, escrito y de fácil comprensión, que establezca los pasos a seguir en cuanto a tratamiento de mantenimiento, así como de rescate para las exacerbaciones agudas. Es fundamental instruir al paciente en la correcta técnica de administración de los fármacos inhalados que necesite [139, 140].

3.3.5.2. Medidas de control ambiental

La exposición al tabaco debe evitarse al máximo, ya que ésta se asocia con síntomas más graves, peor respuesta a glucocorticoides y pérdida acelerada de función pulmonar. La polución también puede exacerbar los síntomas en algunos casos y deberá ser evitada en la medida de lo posible. En caso de detectarse alérgenos inhalantes clínicamente relevantes, las medidas de evitación que impliquen una reducción drástica pueden resultar beneficiosas. Las infecciones víricas respiratorias son la causa fundamental de las exacerbaciones asmáticas en niños, por lo que las medidas para evitar su transmisión deben ser tenidas en cuenta [139, 140].

3.3.5.3. Tratamiento farmacológico


Exacerbación aguda. Para el manejo óptimo de la exacerbación aguda deben seguirse algoritmos terapéuticos que establecen las medidas adecuadas a la gravedad del caso, como el propuesto por la guía GEMA (Fig. 16). Los beta-2-agonistas de acción corta –salbutamol- son el pilar fundamental debido a su efecto broncodilatador potente y rápido del músculo liso bronquial. En función de la gravedad, se tomarán medidas adicionales, como oxigenoterapia si existe hipoxemia, administración de bromuro de ipratropio por su efecto broncodilatador o corticoides sistémicos, por su efecto antiinflamatorio.



kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; µg: microgramo; SaO₂: saturación de oxihemoglobina.

Fig.16. Tratamiento de la crisis asmática del niño según Guía GEMA [140]

Tratamiento de mantenimiento. En cuanto al tratamiento farmacológico de mantenimiento del asma infantil, existen diferentes guías internacionales de consenso que aportan recomendaciones similares entre sí. Para el presente proyecto seguimos el esquema terapéutico escalonado propuesto por la Guía GEMA, que se muestra en la tabla 7. Los fármacos fundamentales son los corticoides inhalados, los antagonistas de receptores de leucotrienos y los beta-2-agonistas de acción larga.



	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria Control ambiental	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
	2	GCI dosis baja o ARLT	
	3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + Aβ ₂ AAL o GCI dosis baja + ARLT	
	4	GCI dosis medias + Aβ ₂ AAL o GCI dosis medias + ARLT	
	5	GCI dosis altas + Aβ ₂ AAL Si no control añadir: ARLT, teofilina	
	6	GC oral Omalizumab	

Tabla 7. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años de acuerdo a Guía Española para el manejo del Asma [140].

GCI. Glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; AB₂-AAL: agonista beta-2 adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide. Las alternativas de tratamiento que figuran en cada escalón, se indican por orden de preferencia.

Los corticoides inhalados diarios son el tratamiento farmacológico de mantenimiento más efectivo para el asma persistente y constituyen el primer escalón terapéutico en la mayoría de guías. Han demostrado mejorar los síntomas y la función pulmonar, así como disminuir la necesidad de medicación de rescate, las exacerbaciones y los ingresos hospitalarios por asma en niños de todas las edades. La afectación del crecimiento lineal es el efecto adverso más preocupante, aunque diversos estudios han mostrado un efecto limitado (1 cm en el primer año).

Los antagonistas del receptor de leucotrienos son efectivos en mejorar los síntomas y la función pulmonar y en prevenir exacerbaciones en todas las edades. En la mayoría de ensayos clínicos su eficacia ha sido inferior a la de los corticoides inhalados y su coste es más elevado. Por ello, en muchas guías se plantean como segunda opción tras corticoides a dosis bajas, si bien otras, como GEMA, los plantean como alternativa de primera línea. En asma inducido por ejercicio podrían ser más eficaces que los corticoides inhalados.

Los beta-2-agonistas de acción larga (LABA) –salmeterol y formoterol- tienen un efecto broncodilatador mantenido. La combinación de LABA con corticoides inhalados han demostrado ser más eficaces que los corticoides a dosis altas aisladamente. No obstante, la evidencia en niños pequeños no es tan robusta y no se recomiendan en menores de 5 años.

Asimismo, los LABA no deben utilizarse en monoterapia, ya que se ha descrito un riesgo bajo pero estadísticamente significativo de exacerbaciones graves y muerte en casos de uso diario.

El Omalizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, está indicado en asma alérgico mal controlado con otras medicaciones. Reduce los síntomas y las exacerbaciones, además de mejorar la calidad de vida y, en menor medida, la función pulmonar.

La **inmunoterapia (IT) específica con alérgenos** está indicada en el asma (así como en la rinitis) causada por un mecanismo de alergia IgE-mediada frente a un alérgeno inhalante [139-141]. Se define como la práctica de administrar cantidades crecientes de un producto alergénico a un individuo alérgico para mejorar sus síntomas derivados de la exposición posterior al alérgeno causal [142]. Se deben utilizar únicamente extractos altamente estandarizados y administrarse durante 3-5 años. Ofrece una serie de ventajas adicionales frente a la farmacoterapia convencional, ya que es el único tratamiento con capacidad de modificar el curso evolutivo de la enfermedad, al inducir tolerancia inmunológica y clínica, mantener su eficacia a largo plazo y prevenir la progresión de la enfermedad alérgica, evitando nuevas sensibilizaciones y desarrollo de asma en pacientes con rinitis. En cuanto a su mecanismo de acción, desde las primeras dosis inhibe la acción de mastocitos y basófilos, probablemente al inducir la liberación del contenido de sus gránulos de forma progresiva y en pequeñas cantidades, generando escasas o nulas manifestaciones clínicas. Además, induce un estado de tolerancia periférica de células T mediante la inducción de células T reguladoras alérgeno-específicas, con participación de IL10 y TGF-beta. Mediante este mecanismo, la IT inhibe las respuestas Th1 y Th2 alérgeno-específicas, inhibe la síntesis de sIgE, promueve la producción de sIgG4 y sIgA séricas [143], inhibe la proliferación de células T alérgeno-específicas y su migración a los tejidos diana y reduce el número de mastocitos, eosinófilos y sus mediadores en los tejidos. Con todo ello, disminuye la respuesta inmediata y tardía al alérgeno [8]. Respecto a su eficacia clínica en el asma alérgico, la IT subcutánea ha demostrado reducir los síntomas, la hiper-reactividad bronquial y la necesidad de medicación, mejorando la calidad de vida. La seguridad del tratamiento es la principal preocupación, ya que, además de efectos adversos locales en el punto de inyección, pueden ocurrir reacciones sistémicas, incluyendo broncoconstricción grave y muerte. Estas reacciones graves son más frecuentes en pacientes con mal control del asma, por lo que no se recomienda en asma grave y/o mal controlada. Por el mismo motivo, la IT subcutánea sólo debe ser administrada por personal sanitario entrenado en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas potencialmente graves. La IT sublingual aporta ventajas frente a la subcutánea en cuanto a su vía de administración (no dolorosa, de administración en domicilio) y a su mejor perfil de

seguridad, ya que se han reportado escasas reacciones anafilácticas y ningún caso fatal. Un reciente meta-análisis ha confirmado su eficacia en el asma infantil [139, 140].

3.3.4.4. Reevaluación periódica

Dentro del seguimiento periódico del paciente asmático, se debe evaluar cada uno de los aspectos relacionados con el correcto control de la enfermedad (presencia de síntomas diarios o exacerbaciones, limitación de actividades, necesidad de tratamiento de rescate, afectación de función pulmonar). El consenso ICON establece una clasificación en 4 niveles de control (completo, bueno, parcial, nulo), según se detalla en la tabla 8 [139]. En base a este resultado, se tomarán decisiones terapéuticas para garantizar el control.

Table 1 Asthma control

Domain	Component	Level of control			
		Complete	Good	Partial	None
Impairment	Symptoms – daytime	None	≤ 2/week	>2/week	Continuous
	Symptoms – nighttime/awakenings	None	≤ 1/month	>1/month	Weekly
	Need for rescue medication	None	≤ 2/week	>2/week	Daily
	Limitation of activities	None	None	Some	Extreme
	Lung function – FEV1, PEF (predicted or personal best)	>80%	≥ 80%	60–80%	<60%
Risk	Exacerbations (per year)	0	1	2	>2
	Medication side effects	None		Variable	

Components of asthma control include current impairment (symptoms, need for rescue medication, limitation of activities, lung function in children >5 years) and future risk (exacerbations, medication side effects). Levels of control are indicative; the most severe impairment or risk defines the level.

Tabla.8. Niveles de control en el asma infantil [139]

El tratamiento farmacológico de mantenimiento debe reajustarse periódicamente en función de la evolución clínica. En caso de respuesta favorable, tras 3 meses de estabilidad clínica, se reducirá progresivamente la medicación para mantener el control con el mínimo tratamiento farmacológico posible. Por el contrario, en caso de ausencia de respuesta en 1-3 meses, se deben analizar las posibles causas (cumplimiento insuficiente, técnica de administración inadecuada, exposición a tabaco), asegurar el control de morbilidades asociadas que pueden impactar en el control del asma (como la rinitis alérgica), así como considerar otros diagnósticos. Una vez descartadas estas circunstancias, se debe progresar al escalón terapéutico adecuado a la nueva situación clínica [139, 140].

3.4. Rinitis alérgica

3.4.1. Generalidades

La rinitis alérgica es una entidad frecuente y su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas. Aunque frecuentemente se ha trivializado, deteriora la calidad de vida, al afectar la vida social, el rendimiento escolar y laboral, especialmente en pacientes con afectación grave. Asimismo, la presencia de rinitis, así como su insuficiente control, se asocia a una mayor gravedad del asma [131].

3.4.2. Concepto

La rinitis se define como una inflamación de la mucosa nasal y se caracteriza por los siguientes síntomas típicos: rinorrea anterior y/o posterior, estornudos, bloqueo y/o prurito nasal. Estos síntomas ocurren durante 2 o más días consecutivos y persisten durante más de una hora. La rinitis alérgica se sub-clasifica como persistente o intermitente, en función de que ocurra durante más o menos de 4 días por semana. La gravedad de la rinitis se clasifica como moderada/grave o leve en función de que se afecte o no el sueño, las actividades diarias (deporte, ocio, trabajo, estudio) o el paciente perciba o no sus síntomas como molestos. Frecuentemente asocia síntomas oculares de conjuntivitis alérgica (prurito ocular, epífora, eritema ocular). Asimismo, puede presentarse como rino-sinusitis, por obstrucción de los orificios de comunicación con los senos paranasales [131]. La rinitis y el asma no sólo coexisten en los pacientes muy frecuentemente, sino que pueden ser diferentes manifestaciones de una misma enfermedad por inflamación de una vía aérea común.

3.4.3. Patogenia

La rinitis alérgica se debe a una respuesta inmune mediada por IgE contra alérgenos, generalmente alérgenos inhalantes. En esta respuesta inflamatoria participa una compleja red de células, citocinas, quimiocinas, neuropéptidos y moléculas de adhesión, provocando síntomas específicos, así como síntomas inespecíficos de hiperreactividad nasal. Igualmente, se han identificado mecanismos no dependientes de IgE, dado que algunos alérgenos, por su actividad proteolítica enzimática, pueden activar directamente células epiteliales e inducir una respuesta inmune Th2 [144]. Otras causas no alérgicas (infecciones, desbalance hormonal, agentes físicos, alteraciones anatómicas o ciertos fármacos) pueden producir síntomas similares y, por tanto, deben ser considerados en el diagnóstico diferencial [131].

3.4.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en la concordancia entre una historia clínica típica y la demostración de IgE específica en piel o sangre (mediante SPT o sIgE sérica) a un alérgeno que justifique el patrón clínico del paciente [131].

3.4.5. Tratamiento

Su objetivo es controlar los síntomas, por lo que se debe seguir una estrategia escalonada en función de la gravedad y duración de los mismos, como propone la Guía internacional *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) (Fig. 17) [131]. Los glucocorticoides intranasales son los fármacos más efectivos para la rinitis alérgica. Se recomiendan antihistamínicos H1 de segunda generación, orales o tópicos. El bromuro de ipratropio intranasal puede ser útil para la rinorrea. Los antagonistas del receptor de leucotrienos están recomendados para rinitis estacional en pacientes mayores de 6 años. La inmunoterapia específica subcutánea y sublingual a pólenes y ácaros ha demostrado eficacia en rinitis alérgica. Además, ha demostrado resultar coste-efectiva en un plazo de 6 años frente al tratamiento sintomático [145]. Se recomienda en pacientes con rinitis moderada o grave, especialmente cuando la respuesta a tratamiento sintomático es insuficiente o el paciente quiere evitar el uso de fármacos a largo plazo y sus posibles efectos adversos [141].

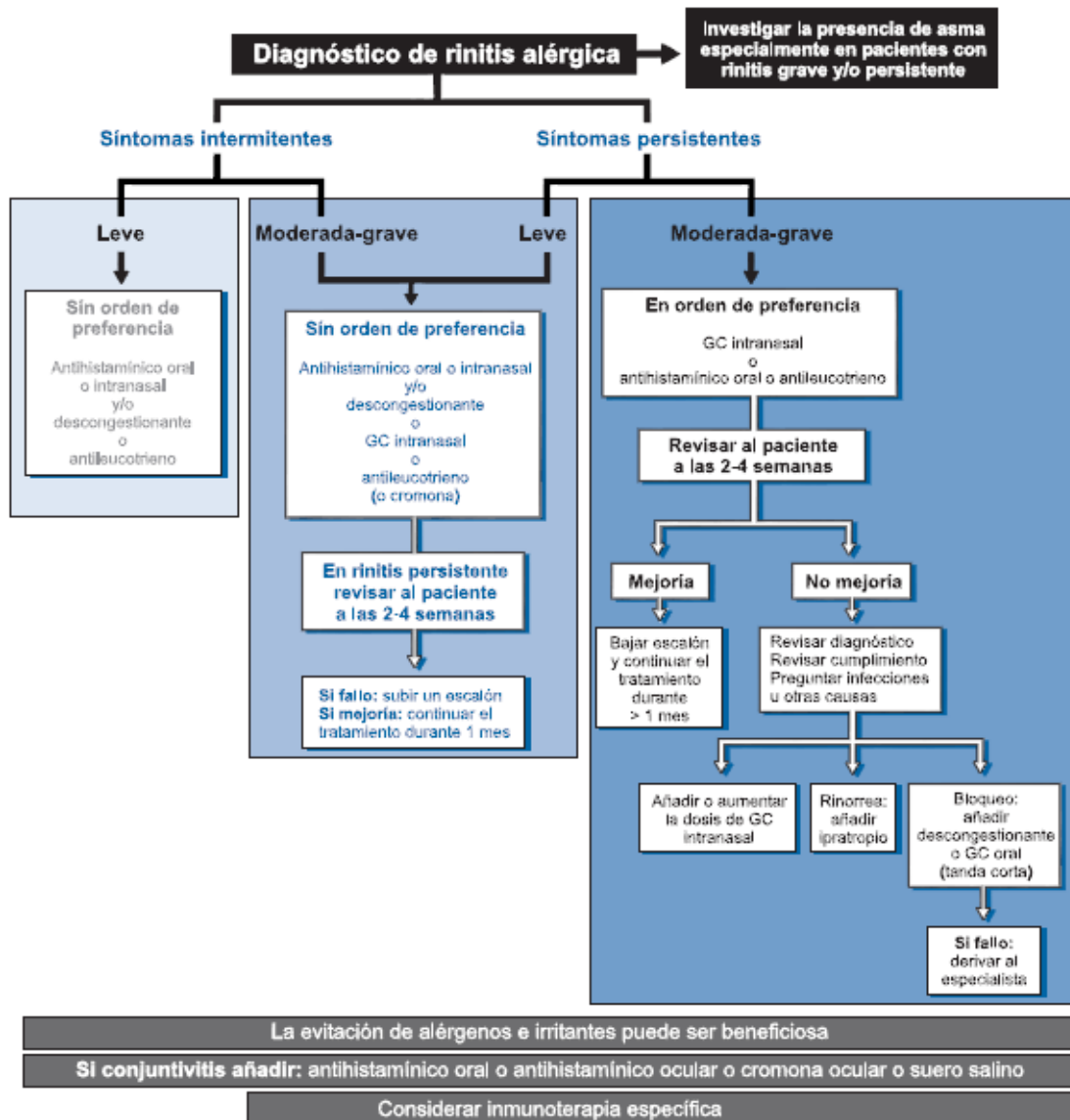


Fig. 17. Algoritmo terapéutico de la rinitis alérgica de acuerdo a Guía ARIA [131].

4. TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PARA ALERGIA ALIMENTARIA

4.1. Introducción

El único tratamiento aceptado en alergia alimentaria es la evitación del alimento causal y la prescripción de tratamiento de rescate para las reacciones accidentales. No obstante, ante la elevada prevalencia de alergias como APLV y AH y su repercusión nutricional, psicosocial y económica, en los últimos años se ha impulsado enormemente la investigación de nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad. Por el momento, todas ellas tienen carácter experimental, ya que la evidencia sobre su eficacia y seguridad en humanos es aún insuficiente. No obstante, plantean un futuro prometedor en un campo en el que no había alternativas. Las estrategias comprenden tratamientos alérgeno-específicos y alérgeno-inespecíficos, que se abordan a continuación [146].

4.2. Tratamientos alérgeno-específicos

El objetivo de estos tratamientos es modificar la respuesta inmune específica al alérgeno para inducir **desensibilización**, es decir, elevar la dosis umbral que desencadena reacción alérgica mientras se mantiene el tratamiento [147] o, preferiblemente, inducir **tolerancia**. Ésta se define como la ausencia de reactividad clínica al alérgeno a largo plazo tras haber suspendido el tratamiento [12, 146, 147]. La forma de tratamiento más desarrollada es la inmunoterapia oral (ITO), objeto del presente proyecto.

4.2.1. Inmunoterapia oral

4.2.1.1. Concepto

Su fundamento consiste en la administración de dosis inicialmente muy bajas del alérgeno por vía oral, en cantidad creciente, a lo largo de una primera fase de inducción (FI), seguidas de la administración regular del alérgeno, generalmente diaria, de forma indefinida durante la fase de mantenimiento (FM) [146]. Puesto que consiste en la administración del propio alérgeno, existe un riesgo inherente de producir reacciones alérgicas por las dosis del propio tratamiento.

En unos protocolos la FI consiste en un pauta acelerada o *rush* de ascenso rápido [148-150], mientras otros consisten en una pauta de ascenso más lento y progresivo [151-160]. Otros protocolos combinan ambas estrategias de forma consecutiva [161-169].

La interrupción de la administración regular del alérgeno en FM puede llevar a la pérdida del estado de desensibilización. Por ello, esta interrupción sólo debe realizarse de forma programada por un período de tiempo definido (habitualmente 4-6 semanas), sometiendo al paciente posteriormente a una prueba de exposición al alérgeno con el fin de conocer si ha adquirido tolerancia sostenida [146, 147].

A nivel práctico, uno de los objetivos fundamentales del tratamiento es evitar reacciones potencialmente graves por ingesta accidental. Además, la incorporación del alimento en la dieta podría mejorar el aporte nutricional y disminuir el impacto psicosocial de la enfermedad, mejorando la calidad de vida [170].

4.2.1.2. Mecanismo de acción

Los mecanismos inmunológicos implicados en la ITO no se conocen con exactitud. Por una parte, de forma similar a lo observado en desensibilización rápida a fármacos e IT a veneno de himenópteros [8, 171, 172], se postula que la administración sucesiva, en un tiempo corto, de dosis bajas del alérgeno alimentario podría inhibir la acción de mastocitos y basófilos al inducir su degranulación progresiva de forma subclínica. En concordancia con esto, se ha detectado una respuesta disminuida en el test de activación de basófilos, así como una reducción del SPT tras ITO a cacahuete [173] e ITO a leche de vaca (ITO-LV) [166, 167].

Por otro lado, la ITO podría estimular el desarrollo de células T reguladoras inducibles CD4+ CD25+ Fox p3+ en el tejido MALT intestinal debido a la exposición a dosis muy bajas del alérgeno [13, 146]. En este sentido, se ha detectado un aumento en este tipo celular tras ITO a cacahuete [173] y, en ratones, tras ITO a péptidos de OVM [174]. Éstas células T reguladoras cumplirían funciones supresoras de la respuesta alérgica mediante la liberación de IL10 y TGF-beta, entre otros. Finalmente, la exposición a dosis altas de alérgeno en fases más avanzadas de la ITO podría inducir un mecanismo supresor mediante anergia o delección clonal de células T por parte de la célula presentadora de antígeno (Fig. 6) [13, 146]. Así, estudios previos han detectado un incremento en IL10 y/o TGF-beta ante estimulación alérgica específica tras el tratamiento [165, 173, 174]. Igualmente, se ha reportado una disminución de respuesta Th2, con reducción en la producción de IL4, IL5 [175, 176], IL13 [177] tras ITO a cacahuete. La mayoría de estudios coinciden en detectar un incremento en sIgG4 [151, 175, 176], así como una disminución de sIgE tras meses de tratamiento [151, 153, 173, 175, 176, 178]. Algunos autores sugieren un viraje hacia una respuesta Th1, con incremento de IFN-gamma [173]. No obstante, otros estudios no detectan los cambios citados [174-176].

Más recientemente, un excelente estudio en un modelo murino de ITO a huevo (ITO-H), ha descrito hallazgos novedosos que resultan, en cierta medida, discordantes con algunos

resultados e hipótesis previas [179]. Así, han observado que el mecanismo protector inducido por la ITO-H se localiza fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, ya que los ratones tratados no presentaban anafilaxia al recibir el alérgeno por vía oral, pero sí al recibirlo por vía sistémica. En concordancia con esto, no detectaron cambios en la activación de células efectoras a nivel sistémico (basófilos en sangre periférica y mastocitos peritoneales). En cambio, detectaron regulación a la baja en la expresión de una serie de genes de enzimas digestivos y péptidos antimicrobianos, cuya relación con la alergia alimentaria y tolerancia oral aún no se conoce. No detectaron incremento en la slgA secretora intestinal tras ITO-H, a diferencia de otros autores tras ITO a cacahuete [180], aunque no se descarta que pueda ser un mecanismo protector relevante. Asimismo, detectaron una supresión amplia en el perfil de citocinas producido por células T alérgeno-específicas estimuladas in vitro con OVA, incluyendo no sólo IL13 (propio de la línea Th2), sino también IFN-gamma e IL10, propias de Th1 y T reguladoras. Este estudio no detectó disminución de slgE ni incremento en slgG4, pero sí en slgA sérica, que podría tener capacidad bloqueante. De hecho, para inducir anafilaxia tras ITO al administrar el alérgeno por vía sistémica, fue necesaria una dosis superior a la requerida pre-ITO. Con todo ello, ha quedado remarcado el papel fundamental del tejido MALT intestinal en la desensibilización clínica mediante ITO-H en ratones. Asimismo, demuestra que la disminución en la reactividad clínica puede darse sin que se produzca el descenso en slgE e incremento en slgG4 clásicamente asociado al tratamiento.

4.2.1.3. Bibliografía disponible al implementar el presente proyecto y actual

Hasta el año 2006, momento en que se inicia el presente proyecto con la implementación del protocolo de ITO-LV, habían sido publicados únicamente 2 estudios sobre ITO a alimentos, ambos observacionales [151, 155]. Patriarca y cols. [151] habían reportado resultados de ITO a diversos alimentos en 47 pacientes, en su mayoría a leche (n=29) y huevo (n=15), logrando desensibilización en el 83% de casos a expensas de efectos adversos leves en un 51% de ellos. Meglio y cols. [155] habían publicado una serie de 21 niños sometidos a ITO-LV, logrando desensibilización en un 71% de casos. Los efectos adversos afectaron a un 62% de niños y, aunque fueron en su mayoría leves, forzaron el abandono del tratamiento en un 35% de casos. En la actualidad, las series de ITO-LV publicadas ha ascendido a 18, con un total de 529 pacientes tratados [150, 152-156, 158, 161-164, 166, 167, 181, 182], incluyendo los pacientes del presente proyecto [183]. Siete de estos estudios son ensayos clínicos controlados randomizados e incluyen un total de 156 pacientes [153, 154, 158, 161, 164, 166].

Respecto a la ITO-H, hasta el año 2009, cuando se inició el protocolo de ITO-H del presente proyecto, habían sido publicados 5 estudios sobre este tratamiento, sumando un

total de 96 pacientes [151-154, 168]. Dos de ellos incluían muestras seleccionadas de pacientes de “bajo riesgo” y corta edad (medias de edad: 3.5-3.7 años), teniendo, por tanto, mayor probabilidad de desarrollar tolerancia natural. Así, Buchanan [168] y cols habían publicado una serie de 7 niños alérgicos a huevo no anafilácticos, logrando incrementar la dosis umbral en todos ellos. Morisset y cols [154] publicaron resultados de un ensayo clínico de ITO con huevo cocido en 49 niños con dermatitis atópica exacerbada por huevo, fundamentalmente, y que toleraban 1 g de clara cruda pre-ITO. Un 69% de casos logró desensibilización en 6 meses, si bien un 51% de los pacientes no tratados (18 de 35) desarrollaron tolerancia natural en este tiempo. Por otra parte, Staden y cols [153] habían publicado resultados conjuntos de ITO-H en 11 niños e ITO-LV en 14 niños, logrando desensibilización en un 64% de casos. Todos los niños habían presentado reacciones adversas y un 36% abandonó por este motivo. Desde entonces se han publicado otras 9 series, que suman 216 pacientes más, incluyendo nuestro trabajo. Seis de los trabajos publicados son ensayos clínicos randomizados controlados (160 pacientes) [147, 157, 159, 160, 165, 169].

Cabe destacar que cada uno de estos trabajos sigue protocolos diferentes, en cuanto a duración y pauta de dosificación, criterios de selección de pacientes y de clasificación de reacciones adversas. Con ello, las diferencias metodológicas dificultan la comparación de sus resultados. En las tablas 9-12 se recogen las peculiaridades metodológicas de cada estudio, así como sus principales resultados de eficacia y seguridad. A continuación se presentan los resultados más relevantes.

4.2.1.4. Eficacia

La eficacia de la ITO puede medirse de diversas maneras. La mayoría de estudios determinan la tasa de **desensibilización completa**, es decir, la ausencia de reactividad clínica a una ración normal mientras se reciben dosis regulares del tratamiento. Esta cantidad es definida por la mayoría de autores como 150-200 ml de leche y un huevo entero. La ausencia de reactividad a cantidades inferiores a éstas es habitualmente denominada **desensibilización parcial**. La eficacia puede medirse también como el incremento en la dosis umbral que desencadena reacciones alérgicas en la prueba de provocación tras el tratamiento. Finalmente, puede medirse como **tolerancia**, tras un período de evitación del alérgeno tras la ITO.

Globalmente, los diferentes estudios muestran una elevada tasa de desensibilización completa (36-93% para ITO-LV y 55-100% para ITO-H), que supera a la no intervención. Así, un meta-análisis sobre eficacia de ITO-LV que incluye 4 ensayos randomizados controlados (218 pacientes) determinó que la probabilidad de lograr desensibilización completa tras ITO es 10 veces superior que la probabilidad de lograr tolerancia natural sin intervención (IC 95%: 4.1-

24.2) [184]. De forma similar, Burks y cols [147] publicaron un ensayo clínico de ITO-H doble ciego randomizado y controlado con placebo, con una tasa de desensibilización a los 22 meses del 75% en el grupo ITO-H (30 de 40 pacientes), mientras ningún paciente del grupo control desarrolló tolerancia natural en ese tiempo.

Pocos trabajos han abordado la adquisición de tolerancia tras un período de interrupción del tratamiento, si bien los datos disponibles evidencian que esta tasa es inferior a la de desensibilización [147, 153]. En este sentido, en la serie de Staden y cols [153], de un 64% de pacientes que habían logrado desensibilización tras una mediana de 21 meses en tratamiento (16 de 25), sólo el 36% mantuvo la tolerancia tras 2 meses de evitación del alérgeno. Además, este porcentaje coincidió con la tasa de adquisición de tolerancia natural en el grupo control en un período equivalente. Igualmente, en el estudio de Burks [153], mientras el 75% de pacientes mostró desensibilización a los 22 meses de ITO-H, sólo el 27.5% presentó tolerancia a los 24 meses, tras la interrupción de dosis durante 4-6 semanas. No obstante, ningún paciente del grupo control desarrollo tolerancia natural en un período equivalente. Con ello, la evidencia de la capacidad de la ITO de inducir tolerancia definitiva es menor que su capacidad de inducir desensibilización, aunque podría superar a la no intervención [146].

4.2.1.5. Seguridad

Las reacciones alérgicas por dosis de ITO son el principal problema de este tratamiento, pues afectan a muchos de los pacientes tratados (31%-100% en ITO-LV y 50%-100% en ITO-H) y éstas superan la incidencia de reacciones accidentales en niños no tratados. Así, el meta-análisis sobre ITO-LV citado estimó que el riesgo de reacción por dosis de ITO es 34 veces superior al de reacción accidental en no tratados [184]. Aunque las reacciones alérgicas por ITO son generalmente leves [147, 148, 150-154, 159, 161, 164, 166, 168, 169] y disminuyen con el tiempo [167, 181, 184], uno de cada 11 niños tratado debe recibir adrenalina [185]. Asimismo, se ha reportado un caso de reacción casi fatal en FI por incremento de dosis pocas horas después de una reacción moderada [186]. Aún en FM, con dosis estables de alérgeno, se pueden detectar reacciones, especialmente en el contexto de co-factores, como ejercicio, infecciones, ayuno, menstruación o por un control sub-óptimo del asma [148, 153, 166]. Además, en la mayoría de series, un subgrupo de pacientes (3-36%) debe abandonar el tratamiento por reacciones no controlables [148-169]. Por otra parte, se han reportado casos de esofagitis eosinofílica [166, 187], lo que sugiere que la introducción del alérgeno podría inducir síntomas de alergia alimentaria de mecanismo no mediado por IgE o mixto.

En base a observaciones individuales de casos, generalmente, algunos estudios previos han sugerido que la ITO es menos segura en pacientes con cifras de IgE más elevadas [152-155, 157, 161, 166], que reaccionan a dosis más bajas del alérgeno [159] o con asma o rinoconjuntivitis de base [153]. Con el fin de minimizar riesgos, algunos autores excluyen de los protocolos de ITO a pacientes con reacciones anafilácticas [168] o graves [154, 163, 165-167], cifras de IgE elevadas [153, 155, 163, 164, 166], asma de base [147] o umbral de reactividad bajo [154]. Por tanto, los datos de seguridad de la ITO en series amplias que incluyan casos graves son limitados. No obstante, estos pacientes de alto riesgo tienen también mayor probabilidad de presentar reacciones graves ante ingesta accidental, así como una alergia más persistente y, por ello, serían los más beneficiados por el tratamiento. Igualmente, no existe evidencia estadística de la utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos basales para predecir el resultado del tratamiento y ayudar a seleccionar pacientes con mayor probabilidad de poder completar la pauta de ITO forma segura y eficaz.

4.2.1.6. Limitaciones actuales

Por las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios de ITO y las debilidades de la mayoría de ellos, globalmente, se considera que el nivel de evidencia sobre la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo es insuficiente para generalizar su práctica fuera del ámbito experimental [146, 170, 184, 185]. Asimismo, existen una serie de aspectos poco conocidos en relación al tratamiento:

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

Mediante el presente proyecto, pretendemos contribuir al conocimiento sobre algunos de estos puntos.

Estudios previos sobre inmunoterapia oral a leche

Parámetro	Patriarca ^[151]	Patriarca ^[152]	Meglio ^[155]	Staden ^[153]	Staden ^[150]	Morisset ^[154]	Skripak ^[166]	Narisety ^[167]	Pajino ^[158]	Zapatero ^[168]	Longo ^[161]	Barbi ^[162]	Martorell ^[164]	Keet ^[181]	Nadeau ^[182]
Diseño	Controlado	Controlado	No controlado	Randomizado controlado	No controlado	Randomizado controlado	Randomizado controlado	Seguimiento	Randomizado controlado	No controlado	Randomizado controlado	Seguimiento	Randomizado controlado	No controlado	No controlado
N(casos en ITO)	29	18	21	25	9	27	13	15	13	18	30	132	30	30	11
Edad (años): Media (rango)	3-55	8.2 (3-12)	6.9 (5-10)	2.5	7 (3-14)	2.2 (1-6.6)	9.3	6-16	9 (4-12)	5 (4-8)	7.9 (5-17)	7.2 (3-20)	2.2 (2-2.9)	6-17	7-17
Premedicación	AH + CG	AH + CG	AH	No	No	No	AH	No	No	No	AH	AH + CG	No	No	Anti-IgE
Seguimiento (meses): Media o rango	3-12	7-9	54	8	3-7 días	6	5	3-17	4.2	8-12	12	24	14.2	15	5.5
Fase inducción (días)	136	177	180	67	3-7 (Rush)	42	56	90-510	126	70 (Rush:1)	NM (Rush:10)	NM (Rush:10)	114 (Rush: 2)	140	49-77
Desensibilización (% casos)	66%	83%	71%	48%	66%	89%	92%**	93%**	77%	81%	36%	64%	90%	90%**	90%
Reacciones (% casos)	51%	31%	62%	100%	100%	NM	100%	>80%	77%	72%	100%	64%	80%	NM	100%
Leves* (% casos)	100%	Mayoría	43%	84%	89%	33%	90% de reacc	>18% de dosis	53%	55%	100%	22-64%	33%	24% de dosis	100%
Moderadas* (% casos)	0	NM	14%	16%	11%	50%	8% de dosis	NM	23%	16%	40-46%	NM (21%)	47%	0.6% de dosis	30%
Multisistémicas	NM	NM	14% de reacc	NM	11% de reacc	NM	1% de dosis	6% de dosis	38% de casos	16% de casos	NM	NM	37% de casos	0.4% de dosis	NM
Abandonos (% casos)	17%	16%	35%	36%	0%	11%	8%	0%	15%	11%	10%	12%	3%	6.6%	10%

Abreviaturas: AH: antihistamínicos, CG: cromoglicato, NM: no mencionado; † Desensibilización completa, según definición de cada estudio; *Reacciones leves y moderadas: Cuando el criterio de gravedad no es especificado por los autores, se aplica la clasificación de Sampson [77], considerando reacciones leves los grados 1-2 y moderado los grados 3-4.

Tabla 9. Principales características y resultados de eficacia y seguridad de estudios previos de ITO-LV

Estudios previos sobre inmunoterapia oral a nuevo

Parametro	García-												
	Morisset ^[154]	Patriarca ^[151]	Patriarca ^[152]	Buchanan ^[168]	Rodríguez ^[148]	Staden ^[153]	Itoh ^[149]	Vickey ^[165]	Burks ^[147]	Ojeda ^[159]	Fuentes ^[169]	Iacono ^[160]	Miglio ^[157]
Diseño	Controlado randomizado	Controlado	Controlado	No Controlado	No Controlado	Controlado randomizado	No Controlado	No Controlado	Controlado randomizado	Controlado no randomizado	Controlado randomizado	Controlado randomizado	Controlado randomizado
N (casos en ITO)	49	15	14	7	23	11	6	6	40	31	40	10	10
Edad (años): Media (rango)	3.5 (1-8)	3-55	9.3 (4-16)	3.7 (1-16)	8.1 (5-17)	2.5	7-12	5 (3-13)	7 (5-11)	9.6 (6-15)	8.7 (5-15)	7.7 (5-11)	8.4 (4.5-10)
Premedicación	No	AH+CG	AH+CG	No	No	No	No	No	No	AH	No	No	AH
Seguimiento (meses): Media o rango	6	3-12	5-8	24	6-14	8	16-21	33 (18-50)	36	1.4 (1.2-2.8)	6-12	6	7.2 (5.9-9.6)
Fase inducción (días)	90	136	168	14 (Rush: 1)	5 (Rush)	67	9 (Rush)	Variable, mediana: 174 (Rush: 1)	36	37	91 (Rush: 1)	180	180
Desensibilización (% casos)	69.4%	73.3%	71.4%	100%	86.9%	48%	50%	100%	55%	80.6%	92.5%	90%	80%
Reacciones (% casos)	NM	51.1%	30.5%	100%	78.3%	100%	100%	83%	NM	74.2%	52.5%	100%	70%
Leves* (% casos)	NM	Mayoría (NM)	Mayoría (NM)	86%	64% de reacc	84%	NM	NM	14.3% de dosis	86.1%	20%	25% de reacc	NM
Moderadas* (% casos)	NM	NM	NM	14%	36% de reacc	16%	50%	0.7% de dosis	0.7% de dosis	13.9%	32.5%	75% de reacc	NM
Adrenalina (dosis)	NM	0	0	0	0	NM	0	0	NM	4	5	0	0
Abandonos (% casos)	30.6%	13.3%	7.1%	0%	4.3%	36%	0%	0%	12.5%	16.2%	7.5%	10%	10%

Abreviaturas: AH: antihistamínicos; CG: cromoglicato; †Desensibilización completa, según definición de cada estudio; *Reacciones leves y moderadas: Cuando el criterio de gravedad no es especificado por los autores, se aplica la clasificación de Sampson [77], considerando reacciones leves los grados 1-2 y moderado los grados 3-4.

Tabla 10. Principales características y resultados de eficacia y seguridad de estudios previos de ITO-H.

Estudios previos de ITO-LV	Aspectos metodológicos destacables
Patriarca ^[151]	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye 47 niños y adultos desensibilizados a distintos alimentos - FI: Utiliza pre-medicación (antihistamínico y cromoglicato) - No reporta reacciones de ITO-LV específicamente
Patriarca ^[152]	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye 36 niños desensibilizados a distintos alimentos - Tos y sibilantes son considerados reacción leve - FI: Utiliza pre-medicación (antihistamínico y cromoglicato)
Meglio ^[155]	<ul style="list-style-type: none"> - No incluye pacientes con sIgE >100 KU/L. - FI: Utiliza pre-medicación (antihistamínico)
Staden ^[153]	<ul style="list-style-type: none"> - No incluye pacientes con sIgE >100 KU/L - FI: Protocolo rush hospitalario
Morisset ^[154]	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo incluye niños que toleran ≥ 60 ml de leche pre-ITO - 26% de niños tiene APLV no IgE mediada - Media de edad baja (2.2 años) - No describe reacciones por ITO de forma sistematizada
Skripak ^[166]	<ul style="list-style-type: none"> - Excluye casos graves - No incluye pacientes con sIgE >100 KU/L - FI: Utiliza pre-medicación (antihistamínico)
Narisety ^[167]	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de cohorte de Skripak - Incremento individualizado durante 3-17 meses
Pajno ^[158]	<ul style="list-style-type: none"> - FI: Dosis semanal, no diaria
Zapatero ^[163]	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo 10% de casos tiene sIgE > 10kU/L (rango: 0,35- 14)
Longo ^[161]	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo incluye casos graves - Utiliza pre-medicación (antihistamínico) - FI: Pauta rush hospitalaria (10 días), seguida de ascenso lento e individualizado en domicilio
Barbi ^[162]	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye casos graves, pero no exclusivamente - Solo reporta reacciones en domicilio, no en fase rush - Obvia síntomas cutáneos y digestivos leves - Tratamiento de rescate particular
Martorell ^[164]	<ul style="list-style-type: none"> - No incluye LV-sIgE >50 kU/L - Media de edad baja (2.2 años) - Clasificación propia de gravedad de reacciones (tos y sibilantes considerados leves)
Keet ^[181]	<ul style="list-style-type: none"> - Compara ITO (n=20) versus IT sublingual (n=10)
Nadeau ^[182]	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo incluye niños con sIgE >50 kU/L - Utiliza Omalizumab desde 9 semanas antes hasta 16 semanas después de iniciar ITO

Tabla 11. Particularidades metodológicas de estudios previos de ITO-LV que pueden influir en el resultado de seguridad.

Estudios previos de ITO-H	Aspectos metodológicos destacables
Buchanan ^[168]	<ul style="list-style-type: none"> - Excluye casos anafilácticos - FI: Incluye fase rush de 1 día hasta 0.2 g de huevo - FM: Dosis más baja (0.3 g de clara =1/9 huevo)
Staden ^[153]	<ul style="list-style-type: none"> - Media de edad baja (2.5 años) - Reporta conjuntamente resultados de ITO a leche y huevo
Itoh ^[149]	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye casos moderados-graves (reacción grado 4 pre-ITO) - FI: Pauta rush hospitalaria en 9 días. En FM pasa a usar huevo cocinado
Morisset ^[154]	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye sólo niños con AH que toleran 0.97 g de huevo crudo pre-ITO - 85% de casos presentan dermatitis atópica por huevo - Media de edad baja (2.2 años) - Utiliza huevo cocido como dosis de ITO - No describe reacciones por ITO de forma sistematizada
Ojeda ^[159]	<ul style="list-style-type: none"> - FI: Protocolo domiciliario - FM: Dosis más baja (1/2 huevo crudo) - Solo aporta resultados de seguridad y eficacia de FI - Sibilantes leves considerados reacción leve
García-Rodríguez ^[148]	<ul style="list-style-type: none"> - FI: Pauta rush hospitalaria de 5-10 días - FM: Espaciado progresivo y supervisado de dosis (1 huevo cocinado)
Vickery ^[165]	<ul style="list-style-type: none"> - FI: Pauta individualizada según cifras de sIgE - Incluye sólo niños con sIgE >7kU/L. Excluye casos graves (hipotensión)
Burks ^[147]	<ul style="list-style-type: none"> - Único estudio randomizado controlado doble ciego frente a placebo - Excluye niños asmáticos y AH grave (hipotensión) - FM: Dosis equivalente a 1/4 huevo crudo
Meglio ^[157]	<ul style="list-style-type: none"> - FI: ascenso de dosis diario en 6 meses - No describe reacciones por ITO de forma sistematizada
Fuentes ^[169]	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo 17.5% de pacientes había presentado anafilaxia por AH pre-ITO - Criterio de clasificación de gravedad de reacciones no especificado
Iacono ^[160]	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye casos moderados-graves (reacción grado 3-5 Sampson pre-ITO) - FI: Incremento lento en 6 meses

Tabla 12. Particularidades metodológicas de estudios previos de ITO-H que pueden influir en el resultado de seguridad.

4.2.2. Inmunoterapia sublingual

Desde el punto de vista mecanístico, la vía sublingual ofrece una serie de ventajas frente a la vía oral que parecen convertirla en una alternativa más segura que la ITO. Por un lado, los alérgenos administrados por vía sublingual no se absorben a la circulación sistémica. Además, en la mucosa sublingual hay pocas células efectoras, como mastocitos, y, en cambio, es rica en células dendríticas. La IT sublingual induciría una regulación a la baja de mastocitos y activación de células T reguladoras [146]. En un estudio comparativo de IT sublingual exclusivamente versus IT sublingual seguida de ITO a leche en 30 niños con APLV, la IT sublingual asoció menor incidencia de reacciones alérgicas sistémicas. No obstante, su eficacia para inducir desensibilización y tolerancia resultó inferior a la de la ITO [181]. También se han desarrollado estudios de IT sublingual en alérgicos a avellana [188] y cacahuete [189] con resultados favorables.

4.2.3. Inmunoterapia subcutánea

Los ensayos clínicos con inmunoterapia subcutánea a alimentos (cacahuete) en humanos mostraron una alta tasa de reacciones sistémicas tanto en FI como en FM [190]. Las investigaciones posteriores, en animales, se ha focalizado en minimizar estos efectos adversos [146].

4.2.4. Inmunoterapia epicutánea

Un estudio piloto de IT epicutánea a leche en 18 niños con APLV mostró una tendencia a incrementar la dosis umbral acumulativa en la prueba de exposición tras 3 meses de tratamiento en comparación al grupo control. Los efectos secundarios más frecuentes fueron prurito y eczema en el punto de aplicación [191]. Se postula que esta vía podría ser más segura que las vías subcutánea, sublingual y oral. No obstante, su utilización iría en contra de la reciente hipótesis de sensibilización a alérgenos alimentarios por vía transcutánea [11]. De hecho, un paciente del estudio citado [191] desarrollo efectos adversos gastrointestinales, sugiriendo que la exposición epicutánea podría no asociar exclusivamente efectos adversos locales.

4.2.5. Inmunoterapia con péptidos

Esta técnica consiste en el uso de péptidos cortos, de 10-20 aminoácidos, individualizados, que integrarían toda la secuencia de la proteína alérgica. El fundamento reside en que estos fragmentos conservan la capacidad de estimular a las células presentadoras de antígenos, induciendo arreactividad de células T y producción de IFN-

gamma. En cambio, los péptidos no son capaces de activar mastocitos, ya que por su pequeño tamaño no son capaces de realizar el *cross-linking* de sIgE [146], lo que mejoraría la seguridad del tratamiento. Se han realizado ensayos en modelos murinos de alergia a cacahuete. Como resulta muy difícil estandarizar una vacuna que contenga un gran número de péptidos para uso humano, las investigaciones se orientan a desarrollar vacunas que contengan sólo los péptidos tolerogénicos más relevantes.

4.2.6. Inmunoterapia con proteínas recombinantes hipoalergénicas

Tras la identificación de las proteínas alergénicas más relevantes, se sintetizaron sus correspondientes proteínas recombinantes. A posteriori se ha trabajado en desarrollar formas hipoalergénicas que hayan perdido la capacidad de unirse a la IgE dirigida contra el alérgeno nativo (es decir, su alergenicidad), pero que conserven la capacidad de interactuar con las células T (es decir, su inmunogenicidad). Estas moléculas no activarían mastocitos, con lo que mejorarían la seguridad del tratamiento. Para lograrlo, se introducen mutaciones puntuales en los epítomos de unión a la IgE. Se han desarrollado mutantes hipoalergénicos de cacahuete, pescado y manzana [146]. Su capacidad moduladora de la inmunidad se puede potenciar asociando determinados adyuvantes, como bacterias no patogénicas, que son potentes activadores de la línea Th1. En este sentido, destaca la eficacia de un estudio en ratones con una vacuna rectal de *E. Coli* muerta por calor que contiene proteínas hipoalergénicas de cacahuete (Ara h 1,2 y 3) [192]. En la actualidad se trabaja en la estandarización de una vacuna rectal similar para un ensayo clínico de fase I en humanos.

4.3. Tratamientos alérgeno-inespecíficos

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

4.3.1. Anti-IgE monoclonal humanizado

Estos anticuerpos se unen a la región constante de la molécula de IgE, impidiendo su unión a sus receptores en mastocitos y basófilos. Además, regula a la baja la expresión de receptores de alta afinidad para la IgE y disminuye la liberación de histamina por los basófilos. De esta forma, atenúa las respuestas alérgicas IgE-mediadas desencadenadas por cualquiera de los alérgenos relevantes para el paciente, alimentarios o respiratorios [193]. Su uso clínico sólo está aprobado en el asma alérgico grave.

En un ensayo clínico randomizado doble ciego controlado con placebo en 84 pacientes con alergia a cacahuete, la terapia anti-IgE demostró inducir una elevación en la dosis umbral

de reactividad clínica, pasando de una media de medio cacahuete a 9 cacahuetes tras 4 meses de tratamiento. No obstante, en un 25% de pacientes tratados, el umbral de reactividad no se modificó [194]. Asimismo, no hay datos acerca de la duración que debe tener el tratamiento, ni del umbral de reactividad tras su interrupción.

La combinación de terapia anti-IgE e ITO para alergia alimentaria también ha sido estudiado con el fin de mejorar la seguridad de la ITO. En concreto, Nadeau y cols. [182] publicaron un estudio piloto en 11 niños afectados de APLV con niveles elevados de IgE (mediana: 50 kU/L) a los que administraron terapia anti-IgE (Omalizumab) desde 9 semanas antes de iniciar la ITO y hasta 16 semanas después de haberla iniciado. Nueve de 11 niños lograron tolerar la dosis objetivo de 2 g en 7-11 semanas, presentando reacciones moderadas un 30% de ellos.

4.3.2. Medicina tradicional china

Una formulación de 9 hierbas chinas (denominada FAHF-2), utilizadas tradicionalmente para asma, gastroenteritis e infecciones parasitarias, demostró bloquear por completo la anafilaxia durante la prueba de exposición en un modelo murino de alergia a cacahuete [195]. Este efecto se ha relacionado con un aumento en IFN-gamma. Un ensayo en fase I en 19 sujetos de 12-45 años ha demostrado la tolerabilidad del producto y están en marcha estudios de fase II para evaluar su eficacia y seguridad [196].

4.3.3. Probióticos y prebióticos

Los probióticos son bacterias vivas o componentes de éstas que tienen efectos beneficiosos para la salud del huésped, probablemente por mejorar el balance microbiano intestinal. Las mayores fuentes de probióticos son productos lácteos que contienen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Su efecto inmunomodulador potencial incluye el aumento en la síntesis de IgA secretora e IL10, supresión de TNF-alfa e inhibición de la activación de células T inducida por caseína. Los prebióticos son oligosacáridos que favorecen la colonización gastrointestinal por probióticos. Se han obtenido resultados prometedores en animales. Así, en un modelo murino de alergia a gamba, la administración de probióticos redujo las manifestaciones de anafilaxia en la prueba de exposición y los niveles de IgE. Más recientemente, se han desarrollado bacterias probióticas diseñadas para liberar IL10 en animales, que podrían atenuar la anafilaxia y/o prevenir la sensibilización alérgica [170]. Los ensayos con probióticos en humanos se han focalizado en la prevención y tratamiento de dermatitis atópica. En un estudio controlado, la suplementación pre y postnatal con probióticos disminuyó la prevalencia de dermatitis atópica a los 2 y 7 años, si bien no tuvo

ninguna influencia en la sensibilización a alérgenos alimentarios o inhalantes [197]. Otros estudios no han reproducido este efecto favorable. Igualmente, un ensayo clínico en 119 niños afectados de APLV tratados con probióticos durante 12 meses no mostró beneficio en la adquisición de tolerancia a los 6 y 12 meses respecto al placebo [198].

4.3.4. Bloqueo de mediadores vasoactivos

Otras terapias en estudio consisten en el bloqueo de mediadores vasoactivos liberados en la anafilaxia, como un antagonista del receptor del factor de activación plaquetario, que ha demostrado reducir la gravedad y duración de la reacción. Los antihistamínicos y antagonistas de leucotrienos aisladamente no han resultado eficaces en la anafilaxia [146].

CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Como se ha desarrollado en el capítulo de introducción, la alergia alimentaria es una enfermedad prevalente, cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas [4]. En niños, la alergia a huevo y leche de vaca son las formas más prevalentes, afectando al 1.6% y 1.9% de la población general [20, 21], y de mayor relevancia debido al carácter ubicuo y alto valor nutricional de estos alimentos [89]. Dado que las reacciones alérgicas a huevo o leche pueden ser graves [79-82], la evitación estricta del alimento y la prescripción de tratamiento de rescate es la única opción de manejo aceptada [12, 108]. No obstante, las reacciones accidentales ocurren [112, 113] y las dietas de exclusión conllevan un impacto negativo a nivel nutricional, social, psicológico y económico [14, 89, 125-128, 130]. Este hecho, unido a la ansiedad por el temor a reacciones accidentales, afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes y sus familias [125-128]. Aunque la mayoría de niños alérgicos con AH y APLV de la población general desarrollan tolerancia natural antes de los 5 años [53-60], una elevada proporción de niños seguidos en centros terciarios continúan siendo alérgicos a lo largo de la infancia y/o adolescencia [61-64].

Por tanto, ante la alta prevalencia y notable repercusión de la AH y APLV, en los últimos años existe un interés creciente en desarrollar estrategias terapéuticas que modifiquen la reactividad clínica al alimento de los niños afectados, como la ITO [146, 170]. En base a estas premisas, en la Sección de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu, como centro terciario de referencia para alergia alimentaria, se decidió implementar de forma experimental los protocolos de inmunoterapia oral a leche (ITO-LV) y huevo (ITO-H) consensuados por la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) a partir de 2006 y 2009, respectivamente.

Hasta entonces, diversos estudios habían mostrado resultados de eficacia prometedores en cuanto a inducción de desensibilización mientras se mantiene la ingesta regular del alimento [151-155, 168]. En cambio, los datos sobre el beneficio adicional de la ITO frente a la no intervención en cuanto a prevención de reacciones accidentales y adquisición de tolerancia natural en un período de seguimiento equivalente eran muy limitados. Por ello, en el caso de ITO-H, incluimos un grupo control que permitiera aportar estos datos.

Por otra parte, hasta ese momento no se disponía de información exhaustiva sobre la seguridad del tratamiento, que parecía ser la principal limitación del mismo [12, 146, 170, 184]. De hecho, la mayoría de niños tratados en series previas había presentado reacciones alérgicas por dosis del alimento y un subgrupo de pacientes debía interrumpir el protocolo en fases iniciales por reacciones relevantes. Por tanto, nuestro principal objetivo fue describir de forma rigurosa y detallada las reacciones adversas derivadas del tratamiento. Decidimos evaluar, asimismo, el papel de los co-factores en la seguridad del tratamiento, así como la capacidad de éste para provocar manifestaciones alérgicas tardías, de mecanismo probablemente no mediado por IgE, aspectos poco estudiados hasta entonces. Dado que con la ITO se pretende, en primera instancia, minimizar el riesgo de reacciones graves por ingesta accidental, decidimos incluir en nuestra serie aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar este tipo de reacciones, es decir, pacientes que hubiesen presentado anafilaxia o reacciones previas por dosis mínimas del alimento, así como pacientes asmáticos. Por el contrario, algunas series habían excluido pacientes con estas características o aquellos con cifras de sIgE muy elevadas [153-155, 163-168], con lo que nuestro estudio aportaría una información valiosa del perfil de seguridad de la ITO en una amplia muestra de pacientes que incluiría casos graves como principales beneficiarios potenciales del tratamiento.

Por otro lado, no existían datos que permitieran relacionar el perfil de seguridad que presentaría un paciente durante la ITO con sus parámetros clínicos o inmunológicos basales. Por ello, nuestro siguiente objetivo fue determinar la utilidad de dichos parámetros basales para predecir el perfil de seguridad durante la ITO. En base a esos resultados, en lo sucesivo podríamos orientar a los clínicos en la adecuada selección de pacientes antes de iniciar el procedimiento, identificando tanto aquéllos con alta probabilidad de fracaso precoz, como aquéllos con alta probabilidad de completar el protocolo de forma segura. Igualmente, esto permitiría dar a los padres y al propio paciente una información personalizada de los riesgos del tratamiento antes de decidirse por él.

Finalmente, algunos trabajos previos habían reportado una serie de cambios inmunológicos asociados al tratamiento de ITO, como reducción de los valores de sIgE y SPT y aumento en sIgG4 [151, 153, 173, 175, 176, 178]. Se ha sugerido que estas observaciones podrían paralelizar los cambios observados en pacientes que desarrollan tolerancia natural [23], si bien los datos al respecto eran muy limitados en cuanto a ITO-H. Igualmente, no se conocía en qué medida estos cambios podrían reflejar una desensibilización segura y eficaz. Así, nos propusimos comparar la evolución de dichos parámetros inmunológicos en los pacientes desensibilizados satisfactoriamente frente a aquéllos que continuaban presentando reacciones alérgicas por dosis del alimento a lo largo de seguimiento. Por último, a pesar de

que la IgA ha mostrado capacidad protectora frente a la respuesta alérgica tanto a nivel mucoso como sérico [27, 29, 70], el papel de la sIgA sérica en la ITO-H en niños no había sido analizado previamente y este parámetro fue incluido como variable de estudio.

2. HIPÓTESIS

1. La inmunoterapia oral (ITO) puede ser un tratamiento eficaz que permita la desensibilización clínica en niños de 5 a 18 años alérgicos a huevo o leche de vaca.
2. La ITO puede ser un tratamiento seguro en la mayoría de niños alérgicos a huevo o leche de vaca.
3. Los parámetros clínicos y/o inmunológicos basales asociados a la alergia a huevo o leche pueden ser útiles para predecir la seguridad de la ITO. Es posible hallar un punto de corte de los parámetros inmunológicos basales que permita identificar a los niños que tendrán una alta probabilidad de completar la ITO de forma segura.
4. La ITO induce cambios inmunológicos que podrían reflejar la ausencia de reactividad clínica inducida por el tratamiento.

3. OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia de la ITO a huevo y leche en niños alérgicos de 5 a 18 años.
2. Evaluar la seguridad de la ITO a huevo y leche en términos de:
 - 2.a. Frecuencia, tipo y gravedad de reacciones alérgicas por dosis de ITO.
 - 2.b. Probabilidad de resolución de reacciones a lo largo del seguimiento.
3. Definir fenotipos clínicos relativos al perfil de seguridad observado durante el tratamiento de ITO a huevo y leche.
4. Analizar la utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos basales para predecir el resultado de seguridad de la ITO:

- 4.a. Identificar los casos de fracaso precoz.
 - 4.b. Predecir la gravedad y frecuencia de reacciones por ITO, así como el tiempo requerido para superar las reacciones a lo largo del seguimiento.
 - 4.c. Identificar un punto de corte de los parámetros inmunológicos que asocie una alta probabilidad de ITO segura.
5. Estudiar los parámetros inmunológicos humorales a lo largo del seguimiento:
- 5.a. Describir su evolución en niños tratados, en comparación con la no intervención en alérgicos a huevo.
 - 5.b. Estudiar un posible paralelismo entre los cambios inmunológicos asociados a la ITO a huevo y los observados en los alérgicos no tratados que adquieren tolerancia durante el seguimiento.
 - 5.c. Analizar diferencias en los cambios inmunológicos entre los pacientes con reacciones persistentes y aquéllos con reacciones transitorias por dosis de ITO a huevo y leche.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En los niños afectos de alergia a huevo se desarrolló un estudio longitudinal prospectivo de intervención controlado, no randomizado, de grupo paralelo. En los niños afectos de alergia a proteína de leche de vaca, se realizó un estudio de intervención longitudinal prospectivo abierto no controlado.

2. PACIENTES

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- Niños de 5 a 18 años de edad.
- Diagnóstico de alergia IgE mediada a huevo o leche de vaca confirmada por PEDCCP en el momento de su inclusión en el estudio.
- sIgE superior a 0.35 kU/L o SPT superior a 3mm a clara de huevo (CH), OVA u OVM para alérgicos a huevo, o a leche de vaca (LV) o caseína para alérgicos a leche en el momento de su inclusión.
- Disponibilidad de los padres para acudir a las visitas establecidas por el protocolo, comprensión de los procedimientos de estudio y firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron:

- Asma grave o no controlada según Guía GEMA y consenso ICON (Tablas 6 y 8)[139, 140].
- Dermatitis atópica grave (índice SCORAD superior a 50, Fig. 14) [137].
- Problemas psicológicos que podrían dificultar la adherencia terapéutica o la interpretación de reacciones adversas por el tratamiento.
- Enfermedades cardiovasculares que constituyan una contraindicación para el uso de adrenalina.

Todos los niños alérgicos a leche de vaca incluidos en el estudio se sometieron a ITO-LV, mientras que los niños alérgicos a huevo fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a la decisión de los padres: a) Grupo activo (ITO-H) o b) Grupo control, en que los niños continuaron en dieta de evitación de huevo por 12 meses más. Los pacientes se incluyeron en el estudio de forma consecutiva en la Sección de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Los niños alérgicos a leche se incluyeron de octubre de 2006 a mayo de 2010 y todos ellos fueron evaluados por última vez para recogida de datos de seguridad de este estudio en mayo de 2011 (denominada “última evaluación”). Los niños alérgicos a huevo fueron incluidos entre diciembre de 2009 y abril de 2011 y todos ellos fueron evaluados por última vez para recogida de datos de seguridad en abril de 2012 (denominada “última evaluación”). Por tanto, todos los casos se siguieron durante al menos 12 meses. Los estudios de ITO-H e ITO-LV fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación clínica de la Fundación Sant Joan de Déu (números de referencia: PIC-62-11 y PIC-77-10, respectivamente). Se obtuvo consentimiento informado por escrito en todos los casos (ver documento de información a familiares en Anexo I).

Como potenciales factores predictivos o de riesgo de reacciones adversas durante la ITO, se estudiaron los siguientes parámetros basales:

- Parámetros clínicos: edad, género, asma y su gravedad (Tabla 6), rinitis, dermatitis atópica, alergia alimentaria múltiple, dosis umbral y gravedad de la reacción en la PEDCCP basal [77] (Tabla 3). Para variables cualitativas ordinales se analizaron combinaciones de diferentes categorías de la variable.
- Parámetros inmunológicos (realizados durante el mes previo a la inclusión):
 - en alérgicos a huevo:
 - SPT a CH, OVA and OVM (ALK-Abelló, Madrid, Spain. Concentración de los extractos: CH: 4.6 mg/ml; OVA y OVM. 1 mg/ml)
 - sIgE a CH, OVA y OVM
 - sIgA sérica a OVA y OVM
 - sIgG4 a OVA y OVM
 - IgE sérica total
 - en alérgicos a leche:
 - SPT a LV y caseína (Laboratorios Stallegenes, Barcelona, España). Concentración proteica de los extractos: 10 mg/ml y 5 mg/mL respectivamente).

- sIgE a LV y caseína
- IgE sérica total

Las determinaciones de sIgE, sIgG4 y sIgA se realizaron en suero mediante ImmunoCAP (ThermoFisher, Uppsala, Sweden) según las instrucciones del fabricante. El suero se mantuvo criopreservado a -20°C hasta su procesamiento. Los límites inferiores de detecciones fueron 0.1 kU/L para sIgE y 0.01 mgA/L para sIgG4 y sIgA.

3. PROCEDIMIENTOS

3.1. Prueba de exposición doble ciego controlada con placebo

La AH y APLV fue confirmada en el momento de inclusión mediante PEDCCP en todos los casos, siguiendo las recomendaciones de la EAACI y consenso PRACTALL [99, 100]. Los niños con AH del grupo control se sometieron a una segunda PEDCCP 12 meses después de su inclusión.

3.1.1. Protocolos de PEDCCP

En alérgicos a huevo, se realizó en primer lugar PEDCCP a clara cocida con una dosis inicial de 0.12 g de proteína de CH (equivalente a 1/32 de CH cocida [40]). Las dosis se doblaron consecutivamente (0.24 g-0.48 g-0.96 g-1.9 g, dosis acumulada: 3.7 g, equivalente a la clara contenida en un huevo mediano) en intervalos horarios hasta la aparición de signos objetivos de alergia IgE mediada (Tabla 2) [12]. En caso de tolerar CH cocida, el paciente se sometía a PEDCCP a huevo crudo al día siguiente, con dosis consecutivas de 0.48 g- 0.96 g y 1.9 g de proteína de CH (dosis acumulada: 3.4 g).

En alérgicos a leche de vaca se utilizó leche entera pasteurizada con contenido de 3 g de proteína por 100ml. Igualmente, se administraron dosis consecutivas con intervalo horario hasta la aparición de signos objetivos de alergia IgE mediada (Tabla 2) [12]: 1.2ml (0.036 g de proteína) - 2.5ml - 5ml – 10ml – 25ml –60ml y 145ml (dosis acumulada: 250ml, 7.5g).

3.1.2. Clasificación de gravedad de reacción en PEDCCP

La gravedad de la reacción alérgica presentada por el paciente en la PEDCCP se estableció de acuerdo a la clasificación *Grading of Food-Induced Anaphylaxis According to Severity of Clinical Symptoms* de Sampson (Tabla 3) [77]. En los niños alérgicos a huevo, se evaluó el cumplimiento de los criterios de anafilaxia de acuerdo al Documento de Posición de la EAACI, que requiere de la afectación multisistémica incluyendo manifestaciones

gastrointestinales persistentes, cardiovasculares, del tracto respiratorio inferior o hipotensión [73].

3.2. Procedimiento de inmunoterapia oral

3.2.1. Protocolo de dosis

Se utilizaron los protocolos de ITO-H e ITO-LV propuestos por la SEICAP.

Para ITO-H, se utilizó CH líquida pasteurizada con contenido de 8.3 g de proteína por 100ml (Clara Guillen, Valencia, España), cuya alergenicidad es equivalente a la de la CH cruda [48]. La FI comprendía 16 semanas y comenzaba con una fase *rush* de 2 días en régimen de hospitalización en que las dosis crecientes se administraban de forma horaria (primer día: - dilución 1/100 con agua-: 0.1ml (0.083 mg de proteína)- 0.2 ml - 0.3 ml - 0.5 ml - 0.7 ml and 1 ml; segundo día – dilución 1/10-: 0.2 ml- 0.3 ml- 0.5 ml- 1 ml- 1.5 ml and 2 ml; tercer día: 0.4 ml no diluido). Los pacientes eran entonces dados de alta a domicilio, donde continuaban tomando la última dosis tolerada una vez al día a lo largo de la semana. Una vez por semana, se administraban incrementos de dosis en Hospital de Día, siguiendo este esquema: 0.5 ml- 0.7 ml- 1 ml- 1.3 ml- 2 ml- 2.5 ml- 3.2 ml- 4 ml- 5 ml- 8 ml- 11 ml- 15 ml- 22 ml- 30 ml y finalmente, un huevo crudo entero (60 g del producto fresco). A continuación, los niños debían recibir dos veces por semana y de forma ininterrumpida un huevo crudo (fase de mantenimiento, FM).

Para ITO-LV se utilizó leche entera pasteurizada, siguiendo un esquema similar de 16 semanas, con una fase *rush* hospitalaria inicial de 2 días con dosis administradas a intervalo horario (primer día: 1 ml (0.3 mg de proteína)- 2 ml- 4 ml- 8 ml- 16 ml de dilución 1/100 con agua; segundo día: 1.5 ml – 3 ml – 6 ml y 12 ml de dilución 1/10 con agua seguido de 2.5 ml no diluido). Los pacientes eran entonces dados de alta a domicilio, donde continuaban tomando la última dosis tolerada una vez al día a lo largo de la semana. Una vez por semana, se administraban incrementos de dosis en Hospital de Día, siguiendo este esquema: 4 ml- 6 ml – 8 ml – 10 ml – 12 ml – 15 ml – 20 ml – 25 ml – 30 ml – 40 ml – 50 ml – 75 ml – 100 ml – 125 ml – 150 ml - 200 ml. En FM de ITO-LV, los niños debían recibir diariamente de forma ininterrumpida 200 ml de leche (o su dosis máxima tolerada), que podía ser sustituida por otro producto lácteo con equivalente contenido proteico y alergenicidad.

En caso de detectar reacciones alérgicas por dosis de ITO, salvo para reacciones de grado 1, la dosis se reducía en un nivel en caso de reacciones leves (grado 2) o en 2 niveles en caso de reacciones moderadas (grados 3-4) durante una semana y, a continuación, se intentaba el aumento de dosis establecido. En los pacientes con reacciones frecuentes se

realizaron incrementos menores y más espaciados (50% del incremento establecido cada 2 semanas).

Se aconsejó a las familias evitar potenciales co-factores de reacciones alérgicas en las 2 horas previas y posteriores a la administración de dosis (ejercicio, ayuno, AINES) y se instruyó en cómo minimizar su impacto (por ejemplo, reducción de dosis en caso de infección). Las familias podían contactar telefónicamente con el equipo médico en caso de incidencias o dudas (Anexo I).

En FM, se autorizaba a los pacientes a incorporar en su dieta productos con huevo o leche hasta su dosis máxima tolerada, separando éstos al menos 3 horas de la dosis regular del tratamiento.

3.2.2. Medicación

Los pacientes con asma o rinitis en tratamiento preventivo con corticoides, LABA o antileucotrienos continuaron esta medicación durante la ITO (Tabla 7), así como los pacientes con dermatitis atópica que requirieron corticoides o inhibidores de la calcineurina tópicos. No se administró ninguna otra pre-medicación.

Las familias fueron instruidas en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas de acuerdo al Documento de Posición de la EAACI (Fig. 11)[73]. Se indicaron antihistamínicos para rino-conjuntivitis o manifestaciones cutáneas, salbutamol inhalado para sibilantes o tos leve y adrenalina intramuscular para anafilaxia moderada o grave (Anexo I).

4. VARIABLES DE ESTUDIO

4.1. Eficacia

4.1.1. Grupos activos (ITO-H e ITO-LV)

El estado de desensibilización del paciente se evaluó mediante prueba de exposición abierta al final de la FI, así como a los 12 meses de tratamiento.

Se definió como desensibilización completa la ausencia de reactividad clínica a dosis de un huevo crudo o 200 ml de leche. La desensibilización parcial se estableció como ausencia de reactividad clínica a dosis superiores a la que desencadenó la reacción alérgica en la PEDCCP basal pero inferiores a un huevo crudo o 200 ml de leche. Asimismo, en cada paciente se determinó el incremento en la dosis umbral antes y después del tratamiento de ITO.

4.1.2. Grupo control de niños alérgicos a huevo

De acuerdo al resultado de la PEDCCP realizada a los 12 meses, los niños de este grupo se clasificaron como “tolerantes naturales a huevo” o “alérgicos persistentes a huevo”.

4.2. Seguridad

4.2.1. Grupo activo

Se registraron todas las reacciones alérgicas inmediatas detectadas en las 2 horas siguientes a la administración de dosis de ITO durante todo el seguimiento, tanto en FI como en FM (Tabla 2), que quedaron anotadas en el calendario de recogida de datos de cada paciente (Anexo I, Tabla I.1). La gravedad de las mismas fue evaluado por el doctorando de acuerdo a la clasificación de Sampson [77] (Tabla 3). Se registraron los siguientes síntomas subjetivos cuando éstos afectaban considerablemente las actividades del niño: prurito oral como reacción grado 1, dolor abdominal como grado 2 si leve o grado 3 si intenso o persistente. Se evaluó la afectación multisistémica en cada reacción, así como los tratamientos requeridos. Se estudió la coincidencia con co-factores para cada reacción. Asimismo, se registraron las reacciones cutáneas y gastrointestinales tardías que podían sugerir un mecanismo no mediado por IgE (Tabla 2), para las que no se podía identificar otro desencadenante.

4.2.2. Grupo control

Se anotaron las reacciones accidentales ocurridas durante el período de seguimiento, así como su gravedad y los fármacos requeridos para su tratamiento, siguiendo los mismos criterios.

4.3. Utilidad de parámetros basales para predecir reacciones adversas durante ITO

Dado que no existen criterios validados para determinar cuándo la ITO puede ser considerada segura, planteamos estudiar la utilidad de los parámetros basales para predecir la seguridad del tratamiento desde varias perspectivas, considerando la gravedad, frecuencia y persistencia de las reacciones en el tiempo. De acuerdo a lo anterior:

- a. Analizamos, en primer lugar, factores de riesgo para presentar reacciones grado 4 durante ITO.
- b. En segundo lugar, evaluamos la correlación lineal entre la frecuencia de reacciones y los parámetros basales cuantitativos.

- c. En base a la observación previa de que las reacciones por ITO tienden a resolverse con el paso del tiempo [149, 165, 168, 181], analizamos la seguridad del tratamiento desde la perspectiva de un análisis de supervivencia, focalizando en el tiempo requerido por cada paciente para superar las reacciones por dosis de ITO. En cada paciente, se registró el momento temporal en que se produjo la última reacción por dosis de ITO a lo largo del seguimiento. El evento de interés para el análisis de supervivencia se definió como “resolución de reacciones”, es decir, la ausencia de reacciones durante todo el seguimiento restante a partir de la última reacción detectada. De acuerdo a esto, los pacientes se clasificaron retrospectivamente en la última evaluación en 2 subgrupos, como “pacientes con reacciones transitorias” (“subgrupo RT” –Reacciones Transitorias-) o “pacientes con reacciones persistentes” (“subgrupo RP” – Reacciones Persistentes-). Para ser considerado como “RT”, el paciente debía no haber presentado ninguna reacción al menos en los 4 últimos meses de seguimiento. El límite se estableció en 4 meses en base a la observación en nuestras series de que el intervalo de tiempo máximo libre de reacciones entre 2 reacciones sucesivas era de 2 meses. En base a estos criterios, estudiamos mediante el análisis de supervivencia los factores de riesgo para requerir mayor tiempo para superar las reacciones por dosis de ITO. Los casos que abandonaron la ITO en FM debido a reacciones persistentes fueron incluidos en el análisis de supervivencia como subgrupo RP, excepto aquellos que mostraron pobre cumplimiento, que fueron retirados del protocolo.
- d. Los niños que tuvieron que suspender la ITO por reacciones adversas durante la FI (denominados “abandonos precoces”) fueron eliminados del estudio de supervivencia por su período de seguimiento más corto. No obstante, analizamos los parámetros asociados a este subgrupo y por tanto, al fracaso precoz de la ITO.
- e. Evaluamos la rentabilidad diagnóstica de los tests inmunológicos para predecir una ITO aceptablemente segura, es decir, para predecir pertenecer al subgrupo de pacientes con reacciones transitorias. De acuerdo a esto, se calcularon puntos de corte óptimos.

4.4. Factores asociados al desarrollo de tolerancia espontánea a huevo

Se realizó un análisis comparativo de los parámetros basales entre los controles alérgicos a huevo que desarrollaron tolerancia natural en los 12 meses de seguimiento (“tolerantes naturales a huevo”) y aquéllos que persistieron alérgicos (“alérgicos persistentes a huevo”).

4.5. Evolución de los parámetros inmunológicos

Para alérgicos a huevo, se determinó SPT y slgE a CH, OVA y OVM, así como slgG4 y slgA a OVA y OVM en el momento basal (T0) y 9-12 meses después (T1). Para alérgicos a leche, se determinó SPT y slgE a LV y caseína en T0 y T1.

5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se aplicó análisis por intención de tratar. Los datos descriptivos se expresaron mediante porcentajes para variables cualitativas o cuantitativas discretas, media y desviación estándar para variables cuantitativas continuas de distribución normal, así como mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables cuantitativas continuas de distribución no normal.

Se realizó análisis comparativo univariante de los parámetros clínicos e inmunológicos, así como de los resultados de eficacia y seguridad entre grupos y subgrupos, utilizando el test apropiado en cada caso (T-student, U Mann Whitney, Chi-Square o Fisher test).

Además de las comparaciones entre grupos y subgrupos, la evaluación de parámetros predictivos de reacciones adversas se realizó como sigue:

- a. Gravedad: Se estudiaron factores de riesgo independientes para presentar reacciones grado 4 durante ITO mediante análisis de regresión logística univariante, seguido del correspondiente análisis multivariante.
- b. Frecuencia: Se estudió la correlación lineal entre los parámetros cuantitativos basales y la frecuencia de reacciones mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

- c. Persistencia: Se determinó la probabilidad acumulada de la resolución de reacciones a lo largo del tiempo mediante el test de supervivencia de Kaplan-Meier. Se utilizó el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales (univariante en primer lugar, seguido del análisis multivariante) para evaluar diferencias en la resolución de reacciones en el tiempo en base a los parámetros clínicos/inmunológicos basales.
- d. Se estudió la rentabilidad diagnóstica de los parámetros inmunológicos para predecir pertenecer al subgrupo RT durante ITO mediante análisis de curvas de característica operativa del receptor (COR). Se utilizó el índice de Youden [199], que combina los máximos valores predictivos positivo y negativo, para seleccionar el punto de corte óptimo.

Los parámetros inmunológicos en T0 y T1 se compararon mediante test de Wilcoxon. Se utilizaron los programas PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Se consideró significativa un p valor de 2 colas inferior a 0.05.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS I, INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO

CAPÍTULO IV: RESULTADOS I, INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 82 pacientes, 50 de ellos en el grupo activo y 32 en el grupo control. La media de edad fue 8.6 años (desviación estándar (DE): 2.5), la mediana de CH-sIgE fue 6.44 kU/L (RIC: 2.16-16.6), la mediana de CH-SPT fue 8.5 mm (RIC: 6.5-10.5). El 60.2% de pacientes tenían asma; el 65.1%, rinitis; el 63.3%, dermatitis atópica (leve en 49 casos, moderada en 3 casos) y el 73.5%, alergia alimentaria múltiple. 48 pacientes (58%) presentaron anafilaxia en la PEDCCP basal (reacciones multisistémicas que incluían síntomas gastrointestinales persistentes en 28 casos y afectación del tracto respiratorio inferior en 20 casos). No se observaron diferencias en los parámetros clínicos e inmunológicos basales entre los grupos activo y control (Tabla 13), ni en el tiempo de seguimiento ($p=0.26$). La mediana de seguimiento en ambos grupos fue de 18 meses (RIC: 13-25 meses para grupo control, 13-21.7 meses para grupo activo). Se administraron 14051 dosis de huevo durante la ITO. No hubo ningún caso de pérdida del seguimiento.

2. EFICACIA

2.1. Grupo activo

Al final de la FI 40 niños (80%) habían logrado desensibilización completa; 1 niño (2%), desensibilización parcial y 9 casos (18%) habían interrumpido la ITO debido a reacciones adversas (“abandonos precoces”, mediana de tiempo en ITO: 0.8 meses (RIC: 0.2-3.4). A los 12 meses, 28 pacientes (54%) presentaban desensibilización completa, mientras 4 niños (8%), desensibilización parcial (dosis toleradas entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{2}$ huevo crudo). 9 niños más interrumpieron la ITO en FM debido a reacciones adversas persistentes (total de abandonos: 18 casos, 36%) (Fig.18). La mediana de tiempo requerido para alcanzar la dosis máxima tolerada (FI) fue de 4.5 meses (RIC: 3.7-6). Un 64% de niños logró incrementar su dosis umbral de reactividad mediante la ITO. La dosis máxima tolerada tras la ITO en relación a la dosis umbral en la PEDCCP fue, de mediana, 5.8 veces superior (RIC: 1.9-5.8).

CAPÍTULO IV: RESULTADOS I, INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO

Parámetros descriptivos basales	Grupo activo (n= 50)	Grupo control (n= 32)	p valor
Edad (años, media, DE)	8.5 (1.8)	8.7 (3.4)	0.65~
Género (varón)	46%	53.1%	0.48 [†]
Dermatitis atópica	66%	62.5%	0.70 [†]
Alergia alimentaria múltiple	72%	81.2%	0.30 [†]
Rinitis	64%	65.6%	0.79 [†]
Asma			0.64 [#]
No	36%	43.7%	
Episódica infrecuente	24%	31.2%	
Episódica frecuente	30%	18.8%	
Persistente moderada	10%	6.3%	
Dosis umbral en PEDCCP (g proteína de CH)			0.10 [#]
0.12 g (cocido)	7.8%	0%	
0.24 g (cocido)	13.7%	9.4%	
0.48 g (cocido)	29.4%	15.6%	
0.96 g (cocido)	15.7%	15.6%	
1.9 g (cocido)	21.6%	25%	
0.48g (crudo)	7.8%	21.9%	
0.96 g (crudo)	0%	9.4%	
1.9 g (crudo)	3.9%	3.1%	
Gravedad de reacción en PEDCCP			0.66 [#]
Grado 1	10%	18.8%	
Grado 2	22%	18.8%	
Grado 3	42%	40.6%	
Grado 4	26%	21.9%	
Anafilaxia en PEDCCP	60%	56.3%	0.69 [†]
Tests inmunológicos, mediana (RIC)			
IgE total (KU/L)	511 (186-996)	409 (197-1076)	0.89*
CH-sIgE (KU/L)	5.54 (1.84-24)	8.59 (2.5-13.5)	0.84*
OVA-sIgE (KU/L)	3.7 (1.23-12.1)	5.3 (1.14)	0.90*
OVM-sIgE (KU/L)	5.68 (0.96-21.8)	5.36 (1-11.88)	0.49*
CH-SPT (mm)	8 (6-10.5)	8 (7-13)	0.88*
OVA-SPT (mm)	8 (6.5-10.5)	8 (6-11)	0.76*
OVM-SPT (mm)	8 (6.5-10)	7.5 (6-12)	0.77*
OVA-sIgG4 (mg _A /L)	0.32 (0.05-1.09)	0.17 (0.07-0.47)	0.68*
OVM-sIgG4 (mg _A /L)	0.1 (0.03-0.38)	0 (0.02-0.24)	0.41*
OVA-sIgA (mg _A /L)	3.4 (1.95-8.1)	4.1 (2.96-7.35)	0.44*
OVM-sIgA (mg _A /L)	2.3 (1.35-3.5)	2.4 (1.7-3.8)	0.79*

Tabla 13. Parámetros clínicos e inmunológicos basales en los grupos activo (inmunoterapia oral a huevo) y control (dieta de evitación de huevo).

Análisis comparativo: ~ T student, *U-Mann Whitney, [†] Chi-cuadrado y [#] test exacto de Fisher.

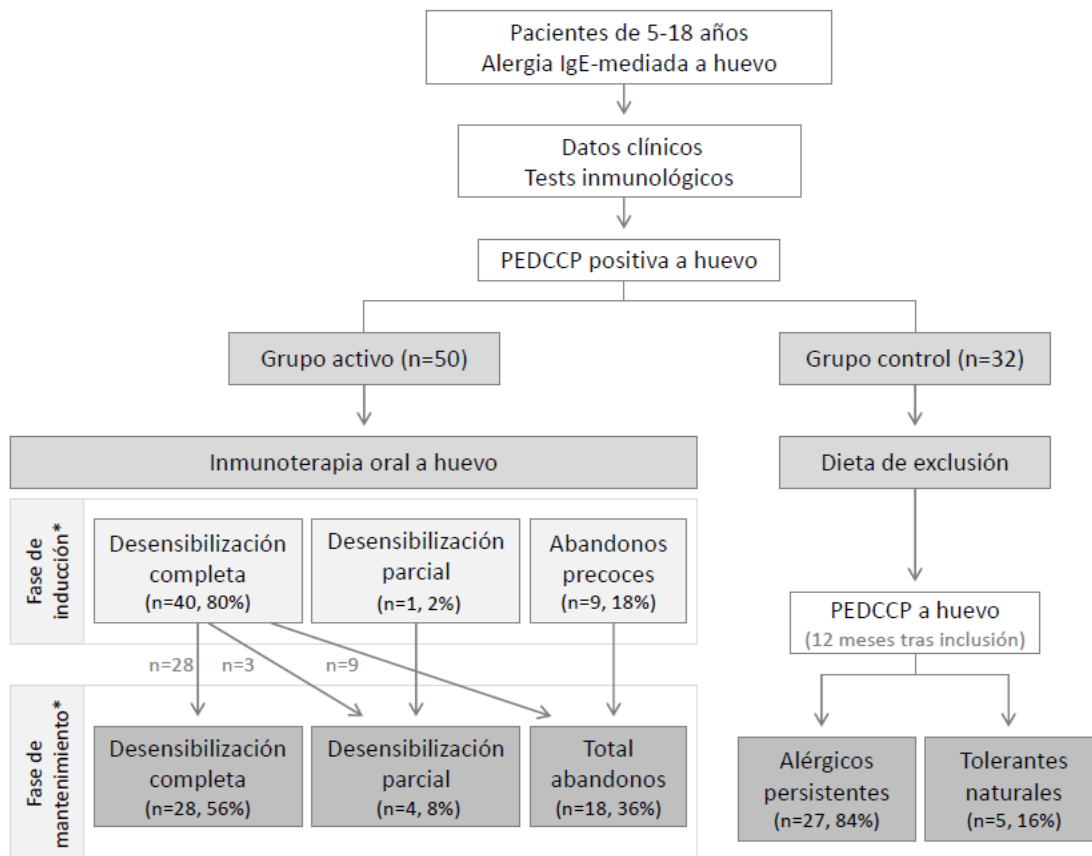


Fig.18. Diagrama de flujo y resultados de eficacia de la ITO en alérgicos a huevo.

2.2. Grupo control

5 niños (15.6%) toleraron huevo 12 meses después de la inclusión, mientras 27 niños persistieron alérgicos (84.4%). A los 12 meses, la tasa de desensibilización completa en el grupo activo superó la tasa de desarrollo de tolerancia natural en el grupo control ($p < 0.001$).

3. SEGURIDAD

3.1. Grupo activo

3.1.1. Frecuencia, tipo, gravedad de reacciones, co-factores implicados y tratamientos requeridos durante ITO-H

45 niños (90%) tuvieron reacciones relacionadas con dosis de ITO. Se registraron 1024 reacciones, lo que corresponde al 7.6% de dosis (Tabla 14). La máxima incidencia de reacciones

se produjo en FI con dosis inferiores a 1 ml (9.7% de dosis asociaron reacción) y con dosis entre 15 ml y un huevo entero crudo (8.3%).

La distribución de las manifestaciones clínicas observadas fue la siguiente (registrando únicamente la manifestación predominante de cada reacción, que determina la clasificación de gravedad de la misma): vómitos: 19.7%, afectación de tracto respiratorio inferior: 18.8%, dolor abdominal: 15.7%, prurito oral: 13.7%, urticaria: 13.1%, rino-conjuntivitis: 7.7%, angioedema: 6.7%, disfonía: 2.1%, diarrea: 1.5%, exacerbación de dermatitis atópica: 0.7%, disfagia: 0.5%.

La distribución de gravedad de las reacciones fue la siguiente: grado 1: 30%, grado 2: 31.2%, grado 3: 15.9% y grado 4: 22.9%. El 58% del total de niños tuvieron al menos una reacción grado 4, que consistió en tos o sibilantes leves en el 78% de las ocasiones. El 11.5% del total de reacciones adversas fueron reacciones multisistémicas. Un adolescente presentó una reacción multisistémica grave al incrementar la dosis de 15 ml a 22 ml en FI habiendo estado en ayuno durante las 4 horas previas, lo que motivó la interrupción de la ITO. La reacción consistió en urticaria, broncoespasmo con hipoxemia e hipotensión y requirió ventilación no invasiva durante 6 horas.

En 2 casos se observaron reacciones digestivas repetidas de 3 a 6 horas tras las dosis de huevo. No se logró controlar dichas reacciones con los tratamientos disponibles y los pacientes abandonaron el protocolo. Las reacciones tardías supusieron el 4.3% de todas las reacciones (3.8% afectando al tracto gastrointestinal y un 0.5% afectando a la piel). Al comparar FI con FM, no se observaron diferencias en cuanto a frecuencia (Tabla 14), gravedad o tipo de reacciones (datos no mostrados).

Se requirieron 18 inyecciones de adrenalina, en 13 niños, todas ellas durante la FI. Se administró salbutamol en 159 ocasiones y antihistamínicos en 475 ocasiones.

Los co-factores estuvieron asociados a un 7.8% de reacciones, afectando a 22 niños. Los desencadenantes identificados fueron: infecciones, estrés emocional, ejercicio, ayuno y exacerbación de asma, que afectaron a 10, 9, 5, 4 y 1 pacientes, respectivamente.

El espaciado de dosis al finalizar la FI, pasando de administración diaria a 2 dosis semanales en FM exacerbó las reacciones en 11 casos. A estos pacientes se les indicó recibir dosis diaria de nuevo y, tras 3 meses, se espaciaron las dosis de forma progresiva.

	Grupo activo global	Subgrupo RT	Subgrupo RP	Subgrupo AP
Datos de seguridad	(n=50)	(n= 24)	(n= 17)	(n= 9)
Dosis administradas (número, %)				
Total	13551	7306 (53.9%)	5808 (42.9%)	423 (3.1%)
FI	6514	3006 (46.1%)	3085 (47.4%)	423 (6.5%)
FM	7037	4300 (61.1%)	2737 (38.9%)	0
Reacciones (número, %)				
Total	1024	241 (23.5%)	688 (67.2%)	95 (9.3%)
FI	503	107 (21.3%)	301 (59.8%)	95 (18.9%)
FM	521	134 (25.7%)	387 (74.3%)	No aplica
Reacciones/dosis por niño (mediana, RIC)				
Total	4.8% (1.6-13)	2.1% (0.8-4.6)	8.6% (4.8-13.2)	53.8% (33-66)
FI	4.9% (2-10.3)	2.4% (0.6-5)	6.7% (4.7-10.8)	53.8% (33-66)
FM	2.6% (0.9-11.6)	1.2% (0.4-3)	13.3% (10-16.9)	No aplica
Gravedad de reacción				
Grado 1	30%	45.6%	25.3%	24.2%
Grado 2	31.2%	37.8%	31.8%	10.5%
Grado 3	15.9%	9.1%	13.4%	51.6%
Grado 4	22.9%	7.9%	29.5%	13.7%
Tipo de manifestaciones				
Cutáneas	20.5%	20.7%	20.6%	19%
Gastrointestinales	37.2%	28%	37.5%	57.9%
Prurito oral	13.7%	37.8%	6%	8.4%
Rino-conjuntivitis	7.7%	8.3%	7.6%	7.4%
Broncoespasmo/Tos	18.8%	5%	25.2%	7.4%
Disfonía	2.1%	0.2%	3.1%	0%
Síntomas subjetivos				
Total	27.7%	50.5%	23.5%	7.4%
FI	17.5%	28.5%	19.1%	7.4%
FM	37.5%	68%	27%	No aplica
Tratamientos (número de dosis)				
Adrenalina	18	0	13	5
Salbutamol	159	10	142	7
Antihistamínico	475	104	290	81

Tabla 14. Datos de seguridad en la muestra completa de pacientes en inmunoterapia oral a huevo, así como en los subgrupos de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT), reacciones persistentes (subgrupo RP) y abandonos precoces (subgrupo AP).

3.1.2. Resolución de reacciones a lo largo del tiempo

24 pacientes superaron las reacciones por dosis de ITO a lo largo del seguimiento ("subgrupo RT", 48%). Por el contrario, 17 niños presentaron reacciones persistentes ("subgrupo RP", 34%). El tiempo de seguimiento para ambos subgrupos fue equivalente (subgrupo RP: 16 meses (RIC: 12.2-21.4) vs. subgrupo RT: 18.4 (13.6-22.6), $p=0.244$). La probabilidad acumulativa de resolución de reacciones fue del 25% tras 6 meses de ITO (IC 95%: 2.95-9.05) y del 50% tras 13 meses (IC 95%: 7.3–18.8) (Fig.19).

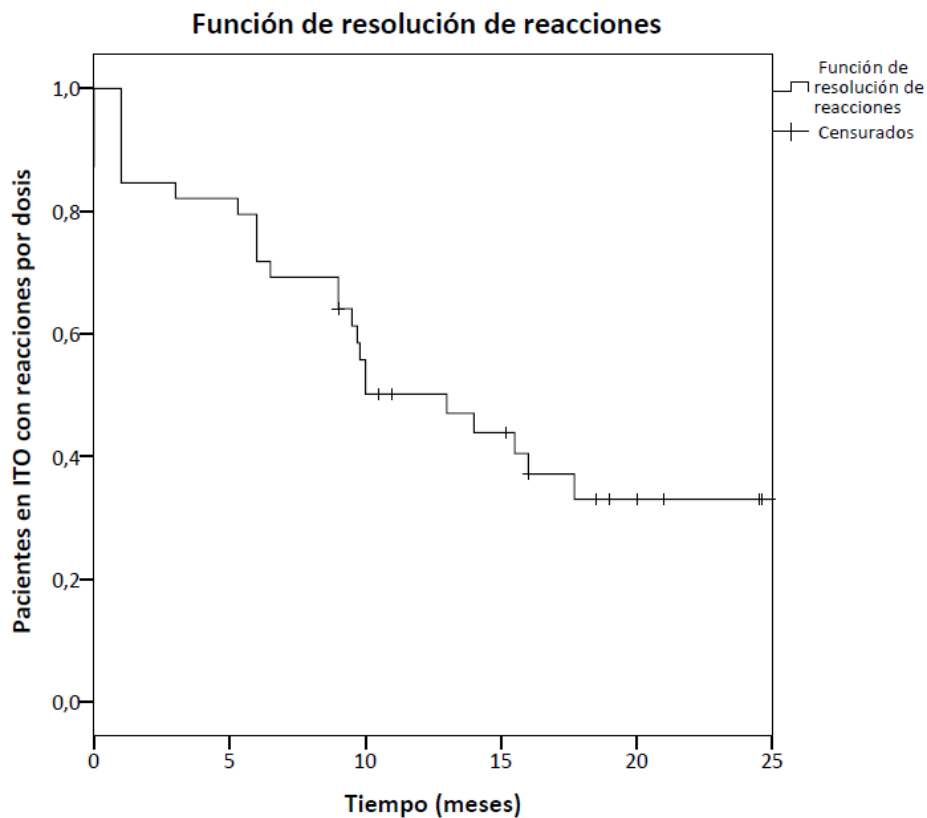


Fig. 19. Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para la resolución de reacciones por dosis de ITO-H a lo largo del seguimiento (n=41).

3.1.3. La gravedad de las reacciones se correlaciona con la frecuencia y persistencia de reacciones a los largo del tiempo

Los niños que presentaron reacciones grado 4, a diferencia de quienes no las presentaron, tuvieron reacciones adversas más frecuentes y más persistentes (reacciones/dosis: 9.8% vs. 2.5%, $p=0.032$; resolución de reacciones: 27.6% vs. 76.2% de casos, $p=0.001$; mediana de tiempo requerido para la resolución de reacciones: 11.5 vs. 6 meses, $p=0.025$).

De forma similar, los niños que presentaron reacciones persistentes tuvieron reacciones adversas más frecuentes y más graves que los niños con reacciones transitorias (reacciones/dosis: 10.9% vs. 3.3%; reacciones grado 3-4: 43% vs. 17% del total de reacciones; $p<0.001$). En el subgrupo RT no se requirió adrenalina ($p<0.001$) (Tabla16).

Los casos de “abandono precoz” asociaron la máxima frecuencia de reacciones, así como reacciones más graves que los subgrupos RT y RP (reacciones/dosis: 22.5%; grado 3-4: 65.3% del total de reacciones, $p<0.001$ para todas las comparaciones). Cabe señalar que el 58.9% de reacciones en los “abandonos precoces” consistió en manifestaciones gastrointestinales que no pudieron ser controladas suficientemente con antihistamínicos.

3.1.4. Fenotipos clínicos en base al perfil de seguridad durante ITO-H

Por tanto, en base a la clasificación de pacientes para el análisis de supervivencia, se identificaron 3 diferentes fenotipos de seguridad durante la ITO, que asocian diferente frecuencia, gravedad y tendencia a la resolución de reacciones adversas (grupos RT, RP y abandonos precoces). La ITO fue más efectiva en el subgrupo RT, puesto que todos estos pacientes lograron desensibilización completa. En cambio, en el subgrupo RP solo 4 de los 17 niños presentaban desensibilización completa a los 12 meses ($p<0.001$). Los niños en el subgrupo RP necesitaron más tiempo para alcanzar su dosis máxima tolerada (mediana: 6 meses (RIC: 4-8) vs. 4 (RIC: 3.5-4.9), $p=0.005$).

3.2. Grupo control

Durante el período de seguimiento, se detectaron reacciones accidentales en 5 niños. 6 reacciones fueron grado 1-2., mientras que una reacción consistió en tos leve autolimitada (grado 4). Ningún paciente requirió adrenalina.

4. FACTORES PREDICTIVOS DE REACCIONES ADVERSAS POR ITO-H

4.1. Factores predictivos de la gravedad de reacciones

Los niños que presentaron reacciones grado 4 durante la ITO, respecto a los niños que no las presentaron, tuvieron una tasa superior de reacciones grado 4 en la PEDCCP basal (36.7% vs. 9.5%, $p=0.048$), formas más graves de asma ($p=0.033$), así como niveles más elevados de CH-sIgE y OVM-sIgE (10.95 and 8.59 kU/L vs. 3.43 and 2.28, $p=0.047$ and 0.021,

respectivamente). No se observaron otras diferencias en los parámetros clínicos e inmunológicos basales entre estos grupos (datos no presentados). Haber presentado una reacción grado 4 en la PEDCCP basal resultó el único factor de riesgo independiente para presentar reacciones grado 4 durante la ITO (Odds ratio: 7.08 (IC 95%: 1.31-38.19), $p=0.023$).

4.2. Factores predictivos de la frecuencia de reacciones

Se observó una correlación lineal moderada entre la $slgE$ a CH, OVA y OVM y las reacciones/dosis/niño (Rho Spearman: 0.559, 0.509 and 0.594, respectivamente, $p<0.001$). La gravedad de la reacción en la PEDCCP basal mostró una correlación significativa, aunque baja (0.391, $p=0.005$). SPT, $slgG4$, $slgA$ y la dosis umbral en la PEDCCP basal no mostraron correlación lineal con la frecuencia de reacciones ($p>0.05$).

4.3. Factores predictivos de la persistencia de reacciones

El subgrupo RP presentaba niveles más elevados de IgE total e $slgE$ a CH, OVA y OVM que el subgrupo RT. No se observaron diferencias en otros parámetros clínicos o inmunológicos entre ambos subgrupos (Tabla 15).

Tanto en el análisis de Kaplan-Meier estratificado como en el modelo de regresión univariante de Cox de riesgos proporcionales, haber presentado reacciones de grado 3-4 en la PEDCCP basal, así como los niveles de $slgE$ basal a CH, OVA y OVM, se asociaron significativamente con la resolución de reacciones a lo largo del tiempo (Tabla 16). De hecho, la gravedad de la reacción en la PEDCCP basal influyó el tiempo requerido para superar las reacciones por dosis de ITO como sigue: para reacciones grado 1-2, la probabilidad acumulativa de resolución de reacciones fue del 50% tras 6 meses de ITO (95% IC: 0-12.5), mientras para los grados 3-4 fue del 50% a los 16 meses (IC 95%: 11.5-20.5, $p=0.003$) (Fig. 20).

En el modelo de regresión multivariante de Cox de riesgos proporcionales, se identificaron 2 parámetros como factores de riesgo independiente para tener reacciones más persistentes en el tiempo: CH- $slgE$ y reacciones de grado 3-4 en la PEDCCP basal (hazard ratios: 1.16 para incrementos en 1 kU/L (95% CI: 1.05-1.27, $p=0.002$) y 4.39 (95% CI: 1.78–10.87, $p=0.01$), respectivamente). El tiempo requerido para superar las reacciones no resultó influenciado por los demás parámetros clínicos e inmunológicos estudiados (datos no mostrados).

CAPÍTULO IV: RESULTADOS I, INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO

Parámetros descriptivos basales	Subgrupo RT (n= 24)	Subgrupo RP (n= 17)	Subgrupo AP (n= 9)	p valor	
				RP vs RT	AP vs no AP
Edad (años, media, DE)	8.8 (1.85)	8.16 (1,77)	8.34 (1.86)	0.24 [~]	0.77 [~]
Género (varón)	50%	47.1%	33.3%	0.85 [†]	0.32 [†]
Dermatitis atópica	62.5%	70.6%	77.8%	0.65 [†]	0.40 [†]
Alergia alimentaria múltiple	70.8%	70.6%	77.8%	1 [†]	0.51 [†]
Rinitis	54.2%	64.7%	88.9%	0.5 [†]	0.08 [†]
Asma				0.54 [#]	0.007 [#]
No	45.8%	41.2%	0%		
Episódica infrecuente	25%	23.5%	22.2%		
Episódica frecuente	29.2%	23.5%	44.4%		
Persistente moderada	0%	11.8%	33.3%		
Dosis umbral en PEDCCP (g proteína de CH)				0.42 [#]	0.28 [#]
0.12 g (cocido)	4.2%	17.6%	0%		
0.24 g (cocido)	8.3%	17.6%	22.2%		
0.48 g (cocido)	25%	23.5%	55.6%		
0.96 g (cocido)	20.8%	5.9%	22.2%		
1.9 g (cocido)	25%	29.4%	0%		
0.48g (crudo)	12.5%	0%	0%		
0.96 g (crudo)	0%	0%	0%		
1.9 g (crudo)	4.2%	5.9%	0%		
Gravedad de reacción en PEDCCP				0.25 [#]	0.26 [#]
Grado 1	12.5%	5.9%	0%		
Grado 2	33.3%	11.8%	11.1%		
Grado 3	25%	52.9%	77.8%		
Grado 4	29.2%	29.4%	11.1%		
Anafilaxia en PEDCCP	45.8%	64.7%	88.9%	0.23 [†]	0.052 [†]
Tests inmunológicos, mediana (RIC)					
Total IgE (KU/L)	329 (120-626)	644 (331-1258)	815 (527-1166)	0.04*	0.17*
CH-sIgE (KU/L)	1.9 (0.83-4.39)	14.6 (4.46-25.85)	74.2 (30.9-164.5)	<0.001*	<0.001*
OVA-sIgE (KU/L)	1.6 (0.72-2.96)	8.1 (3.27-17.2)	39.6 (19.9-90.3)	<0.001*	<0.001*
OVM-sIgE (KU/L)	1.85 (0.66-5.74)	10.7 (2.63-25.6)	36.5 (31.6-60.2)	0.002*	<0.001*
CH-SPT (mm)	8.5 (6-11.5)	8 (6-8.5)	10.5 (7-11.5)	0.25*	0.18*
OVA-SPT (mm)	8.5 (7-10)	7 (6-8)	9 (7.5-14.5)	0.11*	0.08*
OVM-SPT (mm)	8.5 (6-10)	8 (6.5-9)	8 (6.5-9.5)	0.60*	0.91*
OVA-sIgG4 (mgA/L)	0.16 (0.01-0.37)	0.07 (0.04-0.74)	3.3 (0.59-4.16)	0.52*	<0.001*
OVM-sIgG4 (mgA/L)	0.05 (0.02-0.21)	0.07 (0.02-0.42)	0.8 (0.1-1.28)	0.44*	0.002*
OVA-sIgA (mgA/L)	2.96 (1.39-4.12)	3.07 (1.55-7.96)	8.28 (3.64-14.35)	0.66*	0.019*
OVM-sIgA (mgA/L)	2.02 (0.01-2.83)	1.74 (1.14-3.58)	9.46 (2.8-10.86)	0.88*	0.002*

Tabla 15. Parámetros basales en los grupos de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT), reacciones persistentes (subgrupo RP) y abandonos precoces (subgrupo AP) durante ITO a huevo. [~] T student, *U-Mann Whitney, [†] Chi-cuadrado y [#] test exacto de Fisher.

Variable	Análisis de regresión univariada de Cox			Análisis de Kaplan-Meier estratificado			
	Hazard ratio	IC 95%	P valor	Resolución acumulada† (meses)	Percentil 50	IC 95%	Log rank (p)
CH-sIgE (KU/L)	1.245	(1.224-1.034)	0.006	NA	NA	NA	NA
OVA-sIgE (KU/L)	1.185	(1.036-1.355)	0.013	NA	NA	NA	NA
OVM-sIgE (KU/L)	1.114	(1.025-1.21)	0.011	NA	NA	NA	NA
Gravedad de reacción en PEDCCP							
Grado 3-4	3.155	(1.39-7.143)	0.006	16	(11.5-20.5)		0.003
Grado 1-2	1	-	-	6	(0-12.5)		0.003

Tabla 16. Análisis de Kaplan-Meier estratificado y análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que estudian diferencias en la resolución de reacciones durante el seguimiento de la ITO a huevo en base a los parámetros clínicos e inmunológicos basales.

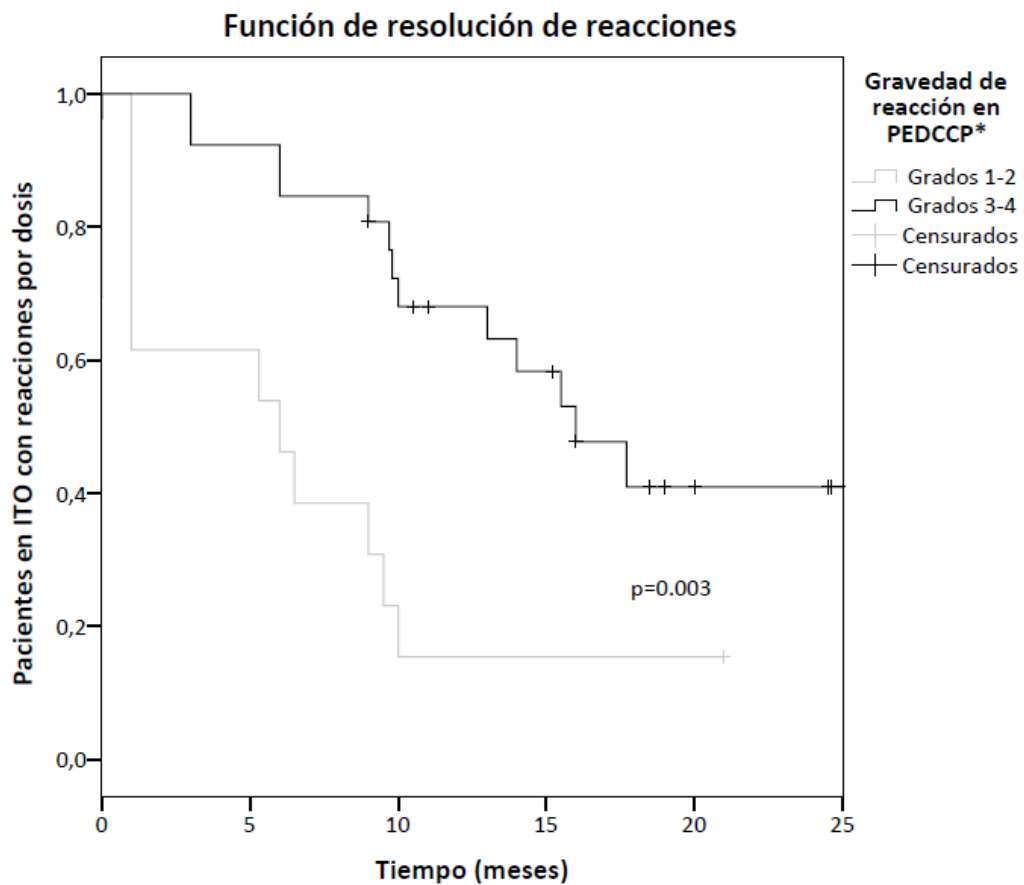


Fig. 20. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier estratificado en base a la gravedad de la reacción en la prueba de exposición basal a huevo (n =41).

4.4. Factores asociados con abandono precoz

Los casos de abandono precoz presentaban niveles basales de sIgE, sIgG4 y sIgA más elevados que los niños que pudieron progresar en la ITO (grupos RT y RP). Todos los casos de abandono precoz presentaban asma y, en particular, formas más graves. Igualmente, todos ellos reaccionaron en la PEDCCP basal a dosis iguales o inferiores a ¼ de clara cocida ($p=0.021$) (Tabla 15). Debido al número limitado de individuos, los análisis sucesivos para determinar factores predictivos de fracaso precoz de la ITO no alcanzaron significación estadística (datos no presentados).

4.5. Rentabilidad diagnóstica de los tests inmunológicos para predecir una ITO segura y eficaz

La CH-sIgE mostró una rentabilidad diagnóstica excelente para predecir pertenecer al subgrupo RT, seguida de OVA-sIgE y OVM-sIgE (area bajo la curva (ABC): 0.907, 0.896 y 0.857, respectivamente, $p<0.001$). OVA-sIgG4 resultó también un test útil (ABC: 0.712, $p=0.028$), mientras que SPT, OVM-sIgG4 y sIgA no resultaron útiles ($p>0.05$) (Figs. 21, 22). El punto de corte de OVA-sIgE 6.49 kU/L obtuvo el máximo índice de Youden, seguido de CH-sIgE. Niveles de OVA-sIgE inferiores a 6.49 indicaron un 79% de probabilidad de pertenecer al subgrupo RT, mientras que niveles superiores a este punto de corte indicaron una probabilidad del 95% de requerir abandono precoz o de presentar reacciones persistentes. El punto de corte óptimo para OVA-sIgG4 fue 1.03 mgA/L. Valores superiores a este punto de corte asociaron un 100% de probabilidad de fracaso precoz o de presentar reacciones persistentes (Tabla 17).

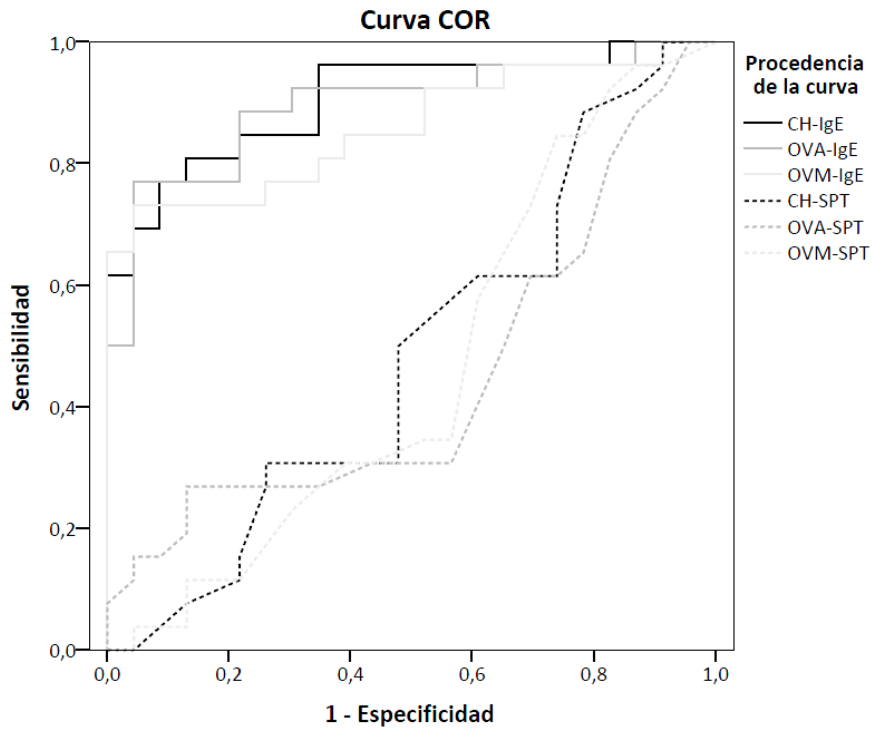


Fig. 21. Análisis de curva COR mostrando la rentabilidad diagnóstica de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM en relación a la pertenencia al subgrupo con reacciones transitorias (subgrupo RT) durante la ITO a huevo (n=50).

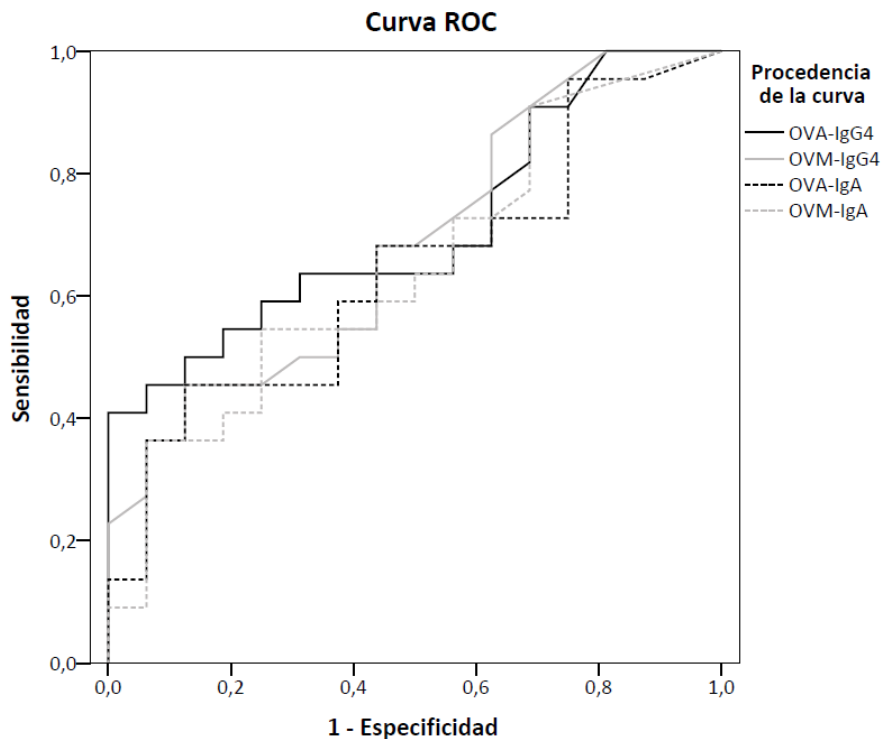


Fig. 22. Análisis de curva COR mostrando la rentabilidad diagnóstica de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM en relación a la pertenencia al subgrupo con reacciones transitorias (subgrupo RT) durante la ITO a huevo (n=50).

Propiedades predictivas	Test diagnóstico			
	CH-sIgE	OVA-sIgE	OVM-sIgE	OVA-sIgG4
Area bajo curva ROC (IC 95%)	0.907 (0.824-0.99)	0.896 (0.804-0.988)	0.857 (0.75-0.964)	0.712 (0.548-0.875)
p valor	<0.001	<0.001	<0.001	0.028
Punto de corte óptimo ¹	9.41 kU/L	6.49 kU/L	8.85 kU/L	1.03 mgA/L
Sensibilidad, Especificidad (%)	76.9, 91.7	77, 95.8	73.1, 95.8	41, 100
Índice de Youden	0.686	0.727	0.689	0.409
VPN, VPP (%)	91, 78.6	95.2, 79.3	95, 76.7	55, 100
RPP, RPN	9.27, 0.25	18.3, 0.24	17.4, 0.28	NC, 0.59

Tabla 17. Rentabilidad diagnóstica de la sIgE a CH, OVA y OVM, así como de la sIgG4 a OVA para predecir pertenecer al subgrupo de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT) durante la ITO a huevo.

¹ Punto de corte óptimo definido como el valor con el máximo índice de Youden [199] .
Abreviaturas: VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RPP: razón de probabilidad positiva, RPN: razón de probabilidad negativa, NC: no calculable.

La Tabla 18 resume la utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos en predecir el resultado de seguridad de la ITO-H.

Parámetros clínicos e inmunológicos basales

IgE específica:

- Se correlaciona moderadamente con la frecuencia de reacciones
- Niveles altos se asocian con presentar reacciones grado 4
- Es factor de riesgo independiente para la persistencia de reacciones
- Es más alta en los casos de abandono precoz
- Tiene rentabilidad excelente en predecir ITO segura (punto de corte óptimo: OVA-sIgE 6.49 kU/L)

IgG4 and IgA específicas:

- Son más altas en los casos de abandono precoz

Gravedad de la reacción en la PEDCCP basal:

- Se correlaciona con la frecuencia de reacciones
- Los grados 3-4 son factores de riesgo independiente para la persistencia de reacciones
- Presentar reacción grado 4 es un factor de riesgo independiente para presentar reacciones grado 4 durante ITO

Dosis umbral en la PEDCCP basal:

- Reaccionar a dosis $\leq 1/4$ de clara cocida se asocia con abandono precoz

Asma:

- Formas más graves de asma se asocian con abandono precoz y con reacciones grado 4 durante ITO

Skin prick test, edad, género, rinitis, dermatitis atópica y alergia alimentaria múltiple:

- Carecen de valor predictivo

Tabla 18. Utilidad de los parámetros basales para predecir el resultado de seguridad durante la ITO a huevo, en cuanto a la gravedad, frecuencia y persistencia de reacciones, así como a la necesidad de abandono precoz.

5. FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE TOLERANCIA NATURAL EN GRUPO CONTROL

La tolerancia a huevo cocido en la PEDCCP basal y niveles más bajos de CH-sIgE y OVA-sIgE se asociaron con el desarrollo de tolerancia a huevo crudo en los 12 meses siguientes (Tabla 19). De hecho, el 45% de niños que toleraron huevo cocido en la PEDCCP basal desarrollaron tolerancia a huevo crudo en los 12 meses siguientes. Entre los niños del grupo control con valores de OVA-sIgE inferiores a 6.49 kU/L, el 28% (5 de 18) desarrollaron tolerancia y ninguno presentó reacciones accidentales durante el seguimiento.

Parámetros descriptivos basales	Tolerantes naturales	Alérgicos persistentes	p valor
	(n= 5)	(n= 27)	
Edad (años, media, DE)	9.5 (2)	8.6 (3.7)	0.58 [~]
Género (varón)	80%	48%	0.34 [†]
Dermatitis atópica	100%	80.8%	0.13 [†]
Alergia alimentaria múltiple	60%	85.2%	0.23 [†]
Rinitis	60%	66.7%	1 [†]
Asma			1 [#]
No	60%	37%	
Episódica infrecuente	20%	33.3%	
Episódica frecuente	20%	18.5%	
Persistente moderada	0%	7.4%	
Dosis umbral en PEDCCP (g proteína de CH)			0.006 [#]
0.12 g (cocido)	0%	0	
0.24 g (cocido)	0%	11.1	
0.48 g (cocido)	0%	18.5	
0.96 g (cocido)	0%	18.5%	
1.9 g (cocido)	0%	29.6%	
0.48g (crudo)	60%	14.8%	
0.96 g (crudo)	40%	3.7	
1.9 g (crudo)	0%	3.7%	
Gravedad de reacción en PEDCCP			0.72 [#]
Grado 1	40%	15.4%	
Grado 2	20%	19.2%	
Grado 3	40%	42.3%	
Grado 4	0%	23.1%	
Anafilaxia en PEDCCP	20%	63%	0.14 [†]
Tests inmunológicos, mediana (RIC)			
IgE total (KU/L)	185 (105-727)	536 (240-1119)	0.14*
CH-sIgE (KU/L)	2.5 (1.56-4.54)	11.1 (3.76-14.1)	0.046*
OVA-sIgE (KU/L)	1.12 (1-1.93)	6.66 (2.81-11.6)	0.019*
OVM-sIgE (KU/L)	0.98 (0.27-4.65)	6.26 (1.37-12.27)	0.053*
CH-SPT (mm)	9 (7.5-12)	10 (7-13)	0.89*
OVA-SPT (mm)	6.5 (-8.5)	8.5 (6-11.5)	0.35*
OVM-SPT (mm)	7 (5.5-10)	7.5 (6-12.5)	0.48*
OVA-sIgG4 (mg _A /L)	0.22 (0.1-1)	0.15 (0.07-0.47)	0.74*
OVM-sIgG4 (mg _A /L)	0.16 (0.03-0.41)	0.07 (0.02-0.24)	0.61*
OVA-sIgA (mg _A /L)	4.04 (2-5.81)	4.29 (2.8-7.54)	0.65*
OVM-sIgA (mg _A /L)	2.08 (0-3.16)	2.56 (1.7-4.1)	0.31*

Tabla 19. Parámetros basales en los dos subgrupos de pacientes alérgicos a huevo en dieta de exclusión (grupo control): aquéllos que desarrollan tolerancia natural durante el seguimiento de 12 meses (“tolerantes naturales a huevo”) y aquéllos que persisten alérgicos (“alérgicos persistentes a huevo”). [~]T student, *U-Mann Whitney, [†]Chi-cuadrado y [#]test exacto de Fisher.

6. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

SPT y sIgE a CH, OVA y OVM disminuyeron, mientras que la sIgG4 a OVA y OVM aumentó tras la ITO ($p < 0.001$, Fig.II.1 en anexo II).

Estos cambios se observaron tanto en los niños con reacciones transitorias (subgrupo RT) (Fig.II.2 en anexo II) como en aquellos con reacciones persistentes (subgrupo RP) (Fig.II.3 en anexo II), excepto para OVA-SPT, que tendió a disminuir en el subgrupo RP sin alcanzar significación estadística. La variación porcentual de sIgE, sIgG4 y SPT en T1 vs T0 no fue diferente entre los grupos RT y RP ($p > 0.05$, datos no presentados). Los niveles de sIgE y SPT en T1 continuaron siendo más altos en el subgrupo RP que en el subgrupo RT, excepto para CH-SPT (Tabla 20).

En el grupo control no se observaron cambios en T1 vs. T0 en cuanto a SPT, sIgE o sIgG4 ($p > 0.05$, Fig.II.4 en anexo II). Sin embargo, al analizar únicamente los 5 niños que desarrollaron tolerancia natural durante el seguimiento, se observaron los mismos cambios que en los niños sometidos a ITO (reducción de sIgE y SPT y aumento de sIgG4) (Fig.II.5 en anexo II).

Por contra, la sIgA a OVA y OVM no mostró ninguna tendencia específica tras la ITO, independientemente del perfil de seguridad, ni en el grupo control, independientemente de la persistencia o resolución de la alergia al huevo en el período de estudio (Figs.II.1-II.5 en anexo II).

Test inmunológico en T1 mediana (RIC)	Subgrupo RT (n= 24)	Subgrupo RP (n= 17)	RP vs RT p valor
CH-sIgE (KU/L)	1.28 (0.68-2.94)	9.45 (2.65-14.9)	<0.001
OVA-sIgE (KU/L)	0.77 (0.33-1.46)	3.16 (1.22-5.23)	<0.001
OVM-sIgE (KU/L)	1.39 (0.36-3.27)	6.26 (1.4-13.03)	0.005
CH-SPT (mm)	5 (5.3-6.5)	6 (5.5-7)	0.08
OVA-SPT (mm)	5 (4-6.6)	7 (5.6-10.3)	0.01
OVM-SPT (mm)	5 (2.5-6.1)	6.5 (5.1-7.9)	0.033
OVA-sIgG4 (mg _A /L)	7.85 (4.62-24.5)	11.1 (6.29-19.68)	0.90
OVM-sIgG4 (mg _A /L)	1.67 (0.8-10.2)	1.64 (0.32-5.77)	0.41
OVA-sIgA (mg _A /L)	4.31 (2.17-6.24)	4.5 (2.2-7.9)	0.77
OVM-sIgA (mg _A /L)	1.79 (1.16-4.22)	1.43 (0.48-2.19)	0.48

Tabla 20. Parámetros inmunológicos 9-12 meses tras el inicio de la ITO a huevo en los pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT) y en aquéllos con reacciones persistentes (subgrupo RP). Análisis comparativo: *test de U-Mann Whitney.

CAPÍTULO V: RESULTADOS II, INMUNOTERAPIA ORAL A LECHE DE VACA

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

80 niños se sometieron a ITO-LV. La media de edad fue 9.6 años (DE: 2.9), la mediana de LV-sIgE fue 33 kU/L (RIC: 7.97-111), la mediana de LV-SPT: 11.5 mm (DE: 3.65). El 56.8% presentaba asma; el 72.5%, rinitis; el 58.8%, alergia alimentaria múltiple y el 47.5% dermatitis atópica (leve en 34 casos, moderada en 4 casos) (Tabla 21). La mediana de seguimiento fue de 25 meses (RIC: 16-36). Se administraron 61635 dosis de leche durante la ITO. No se produjo ninguna pérdida del seguimiento.

Datos descriptivos basales	Muestra global (n=80)
Edad (años, media, DS)	9.7 (3)
Género (varón)	37.5%
Dermatitis atópica	47.5%
Alergia alimentaria múltiple	58.8%
Asma	
No	43.8%
Episódica infrecuente	25%
Episódica frecuente	23.8%
Persistente moderada	7.5%
Rinitis	72.5%
Dosis umbral en PEDCCP (ml)	5 (2.5-10)
Gravedad de reacción en PEDCCP	
Grado 1	3.8%
Grado 2	26.3%
Grado 3	35%
Grado 4	35%
Tests inmunológicos, mediana (RIC)	
LV-sIgE (KU/L)	33 (7.97-111)
Caseína-sIgE (KU/L)	28.8 (6.5-107)
LV-SPT (mm)	11 (9-14)
Caseína-SPT (mm)	10 (7-12)

Tabla 21. Parámetros basales en pacientes sometidos a ITO a leche de vaca.

2. EFICACIA

Al final de la FI, 58 niños (72.5%) había logrado desensibilización completa; 18 niños (22.5%) desensibilización parcial y 4 (5%) habían interrumpido el tratamiento (1 caso tras ser diagnosticado de esofagitis eosinofílica mediante biopsia por dolor retro-esternal y vómitos, 1 caso debido a reacciones frecuentes afectando al tracto respiratorio inferior y 2 casos abandonaron por reacciones cutáneas frecuentes, rechazo de las dosis y dificultad en el cumplimiento).

A los 12 meses, 58 niños (72.5%) mostraron desensibilización completa; 16 niños (20%) desensibilización parcial (no reactividad a dosis entre 40ml y 100ml) y 2 pacientes más habían interrumpido por reacciones cutáneas y dificultad en el cumplimiento (Fig.23).

El tiempo mediana requerido para alcanzar la dosis máxima tolerada (FI) fue de 4.6 meses (RIC: 3.5-6). Un 92.5% de niños tratados logró incrementar su dosis umbral de reactividad. La dosis máxima tolerada tras la ITO en relación a la dosis umbral en la PEDCCP basal fue, de mediana, 40 veces superior (RIC: 20-80).

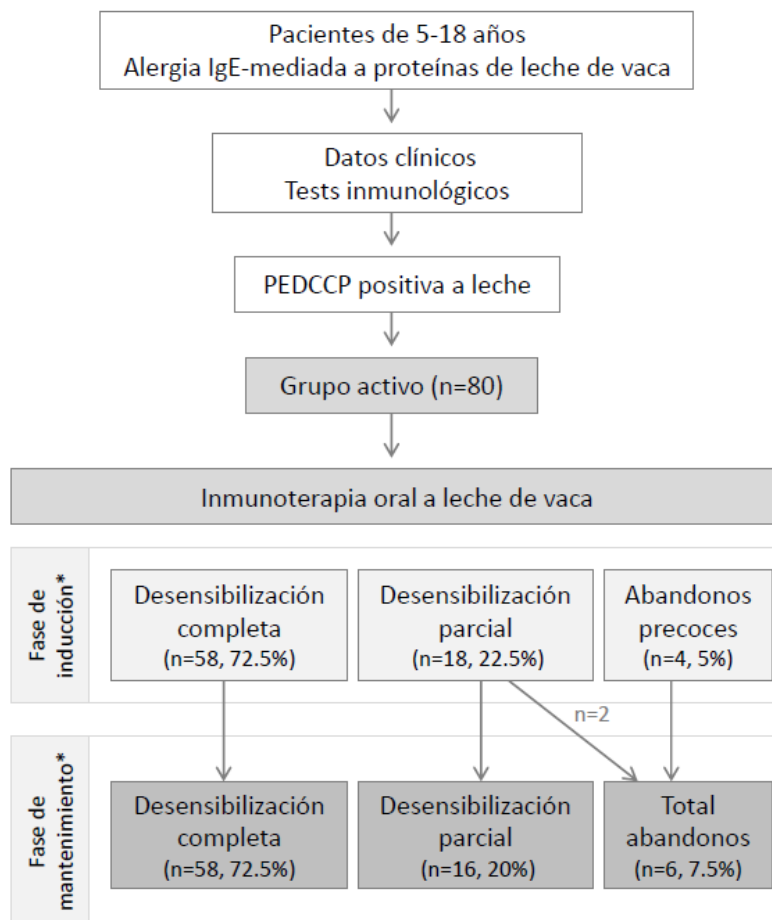


Fig. 23. Diagrama de flujo y resultados de eficacia de la ITO en pacientes alérgicos a leche de vaca (n=80).

3. SEGURIDAD

3.1. Frecuencia, tipo, gravedad de las reacciones, influencia de co-factores y tratamientos requeridos

76 niños (95%) tuvieron reacciones por dosis de ITO. Se detectaron 4095 reacciones, lo que corresponde al 6.6% de dosis. La frecuencia de reacciones disminuyó desde FI a FM en el global de la muestra ($p < 0.001$) (Tabla 22).

El tipo de manifestaciones clínicas detectado fue el siguiente: afectación de tracto respiratorio inferior: 26.5%, urticaria/angioedema: 21.4%, dolor abdominal: 15%, rinoconjuntivitis: 13%, prurito oral: 11%, vómitos: 6.3%, diarrea: 3%, disfonía: 2.2%, disfagia: 1.6%. Un 2.4% de reacciones fueron de tipo tardío (1.7% de tipo gastrointestinal, 0.7% de tipo respiratorio).

La distribución de la gravedad de las reacciones fue como sigue: grado 1: 26.9%, grado 2: 23.5%, grado 3: 15% y grado 4: 34.6%. El 77.5% del total de niños tratados presentó al menos una reacción de grado 4, que consistió en tos o sibilantes leves en el 76% de las ocasiones. El 8.7% del total de reacciones adversas fueron reacciones multisistémicas. Un adolescente sufrió una reacción anafiláctica casi fatal con hipotensión, broncoespasmo grave y pérdida de consciencia debido a un incremento de dosis erróneo en su domicilio tras 3 días sin recibir dosis de ITO. Requirió ventilación mecánica durante 48 horas. Su familia decidió continuar con la ITO, sin presentar incidencias significativas posteriormente.

Al comparar la FI con la FM, no se observaron diferencias en cuanto a la gravedad y tipo de reacciones (datos no presentados).

Se administraron 42 inyecciones de adrenalina, en 9 niños. Salbutamol fue administrado en 1027 ocasiones y antihistamínicos en 644 ocasiones.

El 12% de reacciones estuvieron influidas por co-factores, afectando a 47 niños. Los desencadenantes identificados (y el número de niños afectados) fue: ejercicio (12), decúbito tras ingesta de dosis (12), infección (11), estrés emocional (8), exacerbación asmática (6), ayuno (6), cansancio (5), utilizar pajita (1) y toma de AINES (1). El 62% de reacciones asociadas con decúbito consistieron en síntomas del tracto respiratorio inferior. 55 niños (67,9%) habían tomado AINES 6 horas antes o después de la dosis de ITO sin presentar reacción.

CAPÍTULO V: RESULTADOS II, INMUNOTERAPIA ORAL A LECHE DE VACA

Datos de seguridad	Grupo activo global (n=80)	Subgrupo RT (n= 60)	Subgrupo RP (n= 14)	Abandonos (n= 6)
Dosis administradas (número, %)				
Total	61635	47141	13276	1218
FI	12510	8477	3093	940
FM	49125	38664	10183	278
Reacciones (número, %)				
Total	4095	894	2804	397
FI	1534	605	758	171
FM	2561	289	2046	226
Reacciones/dosis por niño (mediana, RIC)				
Total	2.7% (0.6-7.7)	1.2% (0.5-3.4)	19% (9.4-38)	23.6% (15.6-42.1)
FI	6.6% (2.6-13)	4.6% (1.5-4.6)	15.6% (10.3-32.8)	21% (6.8-24.1)
FM	0.6% (0-4.3)	0.2% (0-1)	16.3% (4.6-38.4)	No aplica
Gravedad de reacción				
Grado 1	26.9 %	27.7%	21.4%	63.7%
Grado 2	23.5%	14.9%	28.6%	6%
Grado 3	15%	20.1%	14.1%	9.6%
Grado 4	34.6%	21%	41%	20.7%
Tipo de manifestaciones				
Cutáneos	21.4%	21.9%	18%	39.8%
Gastrointestinales	26%	27.4%	26.7%	18.1%
Prurito oral	11%	9.4%	10%	22.5%
Rino-conjuntivitis	13%	23.1%	11.5%	1%
Broncoespasmo/Tos	26.5%	15.2%	31.6%	15.6%
Disfonía	2.2%	3%	2.2	3%
Síntomas subjetivos	26%	28.3%	24.1%	34.3%
Tratamientos (número de dosis)				
Adrenalina	42	4	32	6
Salbutamol	1027	152	819	56
Antihistamínico	644	102	484	58

Tabla 22. Datos de seguridad en la muestra global de pacientes en tratamiento de ITO a leche de vaca, así como en los grupos de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT), reacciones persistentes (subgrupo RP) y abandonos.

3.2. Resolución de reacciones a lo largo del tiempo

60 pacientes superaron las reacciones por dosis de ITO a lo largo del seguimiento (subgrupo RT, 75%). Por contra, 14 niños presentaron reacciones persistentes (subgrupo RP, 17.5%). Ambos grupos fueron seguidos durante períodos de tiempo equivalentes (subgrupo RT: mediana: 25.9 meses (RIC: 17.8-36) vs. subgrupo RP: mediana: 26.6 (RIC: 13.4-42.3), $p=0,834$).

La probabilidad acumulativa de superar las reacciones por dosis de tratamiento fue del 25% tras 3 meses en ITO (IC 95%: 1.9-4.1), del 50% tras 8 meses (IC 95%: 6.1-9.9) y del 75% tras 18 meses (IC 95%: 7.4-28.6) (Fig.24).

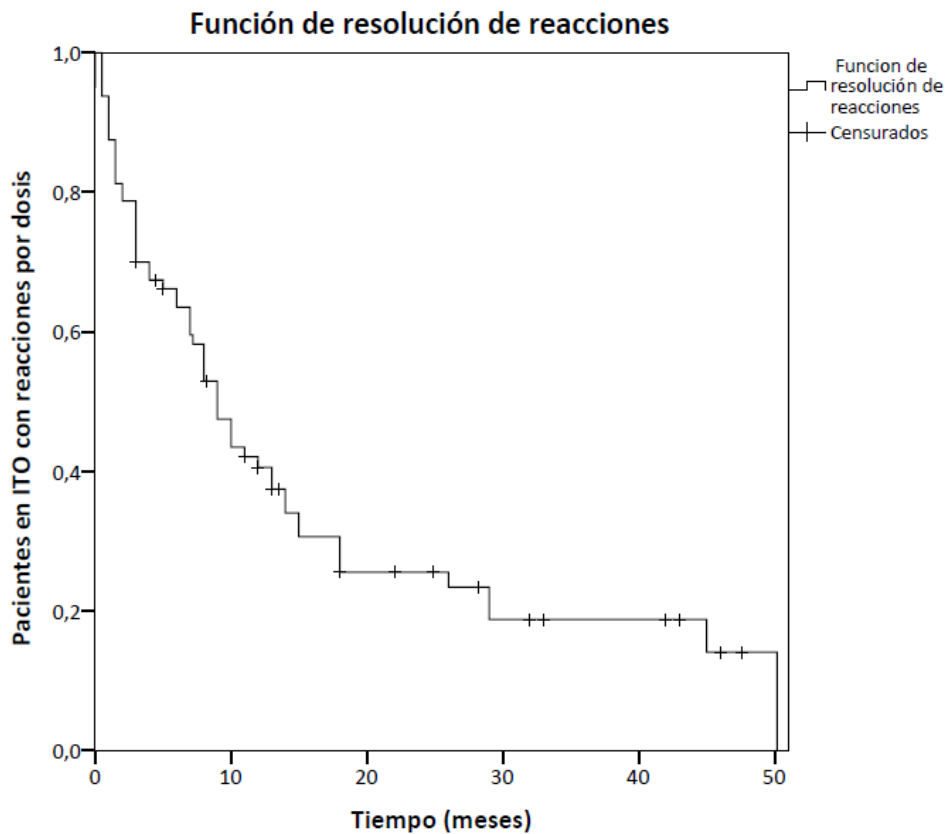


Fig. 24. Análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para la resolución de reacciones por dosis de ITO-LV a lo largo del seguimiento (n =74).

3.3. La gravedad de las reacciones se correlaciona con su frecuencia y persistencia en el tiempo

Los niños que presentaron reacciones grado 4, a diferencia de quienes no las presentaron, tuvieron reacciones más frecuentes y más persistentes (reacciones/dosis por niño: 3.4% (RIC: 0.96-8.6) vs. 0.47 % (RIC: 0.12-0.18), $p=0.001$; mediana de tiempo requerido para la resolución de reacciones: 11 meses (RIC: 5-18) vs. 1.8 meses (RIC: 0.9-4.88), $p<0.001$).

De forma similar, los niños que presentaron reacciones persistentes, frente a quienes presentaron reacciones transitorias, tuvieron reacciones más frecuentes y más graves (reacciones/dosis: 21% vs. 1.9%, grado 4: 41% vs. 21%, $p<0.001$). El subgrupo RP requirió adrenalina con mayor frecuencia que el subgrupo RT ($p<0.001$).

Los casos de abandono precoz presentaron reacciones más frecuentes ($p<0.001$) pero no más graves que los subgrupos RT y RP. De hecho, las reacciones grado 1 supusieron la mayoría de reacciones en los casos de abandono (63.7% en abandonos vs. 21.4% en subgrupo RT y 27.7% en subgrupo RP; $p<0.001$) (Tabla 22).

3.4. Fenotipos clínicos en base al perfil de seguridad durante ITO-LV

Por tanto, en base a la clasificación de pacientes para el análisis de supervivencia, se identificaron 2 fenotipos de seguridad bien diferenciados, con diferente frecuencia, gravedad y tendencia a la resolución o persistencia de reacciones a lo largo del seguimiento (grupos RT y RP). La ITO-LV fue más efectiva en el subgrupo RT, ya que 52 de estos 60 pacientes (86.6%) logró desensibilización completa. En cambio, en el subgrupo RP sólo 4 de 14 niños (28.6%) mostraron desensibilización completa ($p<0.001$). Los niños en el subgrupo RP necesitaron más tiempo para alcanzar la dosis máxima tolerada (mediana: 6 meses (RIC: 5-8) vs. 4 (RIC: 3.4-6.7), $p=0.004$). Los casos de abandono no correspondían a un perfil de seguridad más desfavorable o más grave durante la ITO-LV.

4. PARÁMETROS CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS PREDICTIVOS DE REACCIONES ADVERSAS POR ITO-LV

4.1. Parámetros predictivos de la gravedad de reacciones

Los niños que presentaron reacciones grado 4 durante la ITO, en comparación con quienes no las presentaron, tenían una mayor proporción de reacciones grados 3-4 en la PEDCCP basal (75.8% vs. 50%, $p=0.035$), niveles más altos de LV-sIgE, caseína-sIgE y LV-SPT, así como dosis umbrales más bajas en la PEDCCP basal. No se observaron otras diferencias en los

parámetros clínicos e inmunológicos estudiados entre estos grupos (datos no presentados). Los valores de LV-SPT, así como haber presentado reacciones grado 3-4 en la PEDCCP basal resultaron factores de riesgo para presentar reacciones grado 4 durante la ITO (Odds ratios: 1.261 para incrementos en SPT en 1 mm (95% CI: 1.054-1.508, $p=0.011$) y 3.133 (CI 95%: 1.052-9.334, $p=0.04$)). No obstante, el LV-SPT resultó ser el único factor de riesgo independiente.

4.2. Parámetros predictivos de la frecuencia de reacciones

Se observó una correlación lineal moderada entre LV-sIgE o caseína- sIgE y las reacciones/dosis por niño (Rho Spearman: 0.477 and 0.485, respectivamente, $p<0.001$). Se observó una correlación baja pero significativa entre las reacciones/dosis por niño y LV-SPT, caseína-SPT y la gravedad de la reacción en la PEDCCP basal (Rho Spearman: 0.279, 0.317, 0.348, respectivamente, $p<0.05$). Se detectó correlación lineal inversa estadísticamente significativa, aunque baja, entre la dosis umbral en la PEDCCP basal y las reacciones/dosis por niño (Rho Spearman: -0.299, $p=0.007$).

4.3. Parámetros predictivos de la persistencia de reacciones

El subgrupo RP, en comparación con el subgrupo RT, presentaba niveles más altos de sIgE y SPT a LV y caseína, formas más graves de asma, dosis umbral más baja y reacciones más graves en la PEDCCP basal. No se observaron diferencias en los demás parámetros clínicos estudiados (Tabla 23).

Tanto en el análisis de Kaplan-Meier estratificado como en el modelo univariante de regresión de Cox, los niveles de sIgE y SPT a LV y caseína, así como presentar reacciones grados 2,3 o 4 en la PEDCCP basal se asociaron significativamente con el tiempo requerido para la resolución de reacciones por ITO-LV (Fig. 25)(Tabla 24).

En el modelo multivariante de regresión de Cox, se identificaron 2 parámetros como factores de riesgo independiente para tener reacciones más persistentes en el tiempo: el LV-SPT (hazard ratio: 1.14 (IC 95%: 1.05-1.24, $p=0.003$) y la gravedad de la reacción en la PEDCCP basal (hazard ratios: 11.9 (IC 95%: 2.72-52.63) para grado 2 vs. grado 1; 13.7 (IC 95%: 3.14-58.82) para grado 3 vs. grado 1 y 23.81 (IC 95%: 5.21-111.1) para grado 4 vs. grado 1, $p=0.001$) (Fig. 25). El tiempo requerido para superar las reacciones por ITO no se vio influenciado por otros parámetros basales (datos no presentados).

Datos descriptivos basales	Subgrupo RT (n= 60)	Subgrupo RP (n= 14)	Abandonos (n= 6)	p valor RP vs RT
Edad (años, media, DE)	9.7 (3.2)	9.7 (2.4)	10 (3.3)	0.98
Género (varón)	33.3%	57.1	33.3	0.098
Dermatitis atópica	45%	57.1%	50.00%	0.55
Alergia alimentaria múltiple	55.0%	71.4%	66.7%	0.24
Asma				0.022
No	50%	65.7%	0	
Episódica infrecuente	26.7%	14.3%	33.3%	
Episódica frecuente	21.7%	28.6%	33.3%	
Persistente moderada	1.7%	21.4%	33.3%	
Rinitis	73.3%	64.3%	66.7%	0.52
Dosis umbral en PEDCCP (ml)	5 (2.5-10)	2.5 (1.2-10)	2.25 (0.9-22.5)	0.026
Gravedad de reacción en PEDCCP				0.017
Grado 1	5%	0%	0%	
Grado 2	28.3%	14.3%	33.3%	
Grado 3	41.7%	14.3%	33.3%	
Grado 4	25%	71.4%	33.3%	
Tests inmunológicos, mediana (RIC)				
LV-sIgE (KU/L)	16.6 (5.9-78.6)	120.9 (66.8-309)	9.76 (7.3-295)	<0.001
Caseína-sIgE (KU/L)	15 (4.2-58.8)	123.5 (78.6-337.9)	27.5 (5.8-276.3)	<0.001
LV-SPT (mm)	11 (3.5)	14 (3.5)	11.8 (3.8)	0.01
Caseína-SPT (mm)	9 (3.7)	12 (4.3)	11.8 (4.4)	0.027

Tabla 23. Parámetros basales en los subgrupos de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT), reacciones persistentes (subgrupo RP) y abandonos. Análisis comparativo: ~T student, *U-Mann Whitney, †Chi-cuadrado y #test exacto de Fisher.

Variable	Análisis de regresión univariada de Cox			Análisis de Kaplan-Meier estratificado		
	Hazard ratio	IC 95%	P valor	Resolución acumulada (meses)		Log rank (p)
				Percentil 50	IC 95%	
LV-sIgE (KU/L)	1.005	(1.002-1.009)	0.004	NA	NA	NA
LV-SPT (mm)	1.135	(1.044-1.233)	0.003	NA	NA	NA
Caseína sIgE (KU/L)	1.005	(1.002-1.009)	0.002	NA	NA	NA
Caseína-SPT (mm)	1.07	(1.003-1.144)	0.039	NA	NA	NA
Gravedad de reacción en PEDCCP						
Grado 4	27.02	(6.25-111.1)	<0.001	10	0-20.3	<0.001*
Grado 3	14.925	(3.57-62.5)	<0.001	8	6.2-9.8	<0.001*
Grado 2	12.82	(3.03-52.63)	0.001	6	1.8-10.2	<0.001*
Grado 1	1	-	-	0.5	0-1.3	<0.001*

Tabla 24. Análisis de Kaplan-Meier estratificado y análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que estudian diferencias en la resolución de reacciones durante el seguimiento de la ITO a leche en base a los parámetros clínicos e inmunológicos basales.

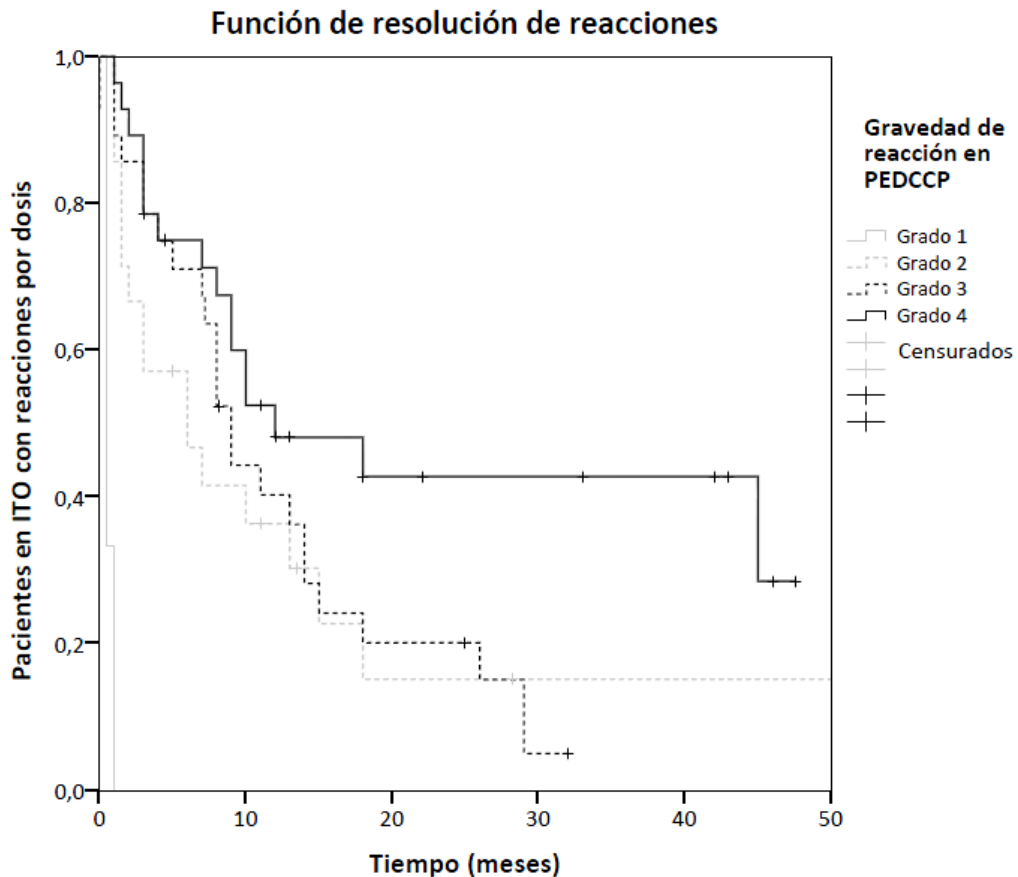


Fig. 25. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier estratificado en base a la gravedad de la reacción en la prueba de exposición basal a huevo (n =74).

4.4. Rentabilidad diagnóstica de los tests inmunológicos para predecir una ITO-LV segura y eficaz

Caseína-sIgE y LV-sIgE mostraron una buena rentabilidad diagnóstica para predecir pertenecer al subgrupo RT (ABC: 0.840 y 0.819, respectivamente, $p < 0.001$). (Fig.26). El punto de corte de caseína-sIgE 76.35 kU/L obtuvo el máximo índice de Youden. Niveles inferiores a este valor indicaron una probabilidad del 93.8% de pertenecer al subgrupo RT, mientras que valores superiores a 76.35 kU/L asociaron una probabilidad del 52% de tener reacciones persistentes (Tabla 25). LV-SPT mostró una rentabilidad diagnóstica aceptable (ABC: 0.680, $p=0.037$), mientras que caseína-SPT no alcanzó significación estadística ($p=0.078$). El punto de corte óptimo de LV-SPT fue 13.5 mm y valores inferiores a esta cifra asociaron una probabilidad del 86.5% de una ITO segura.

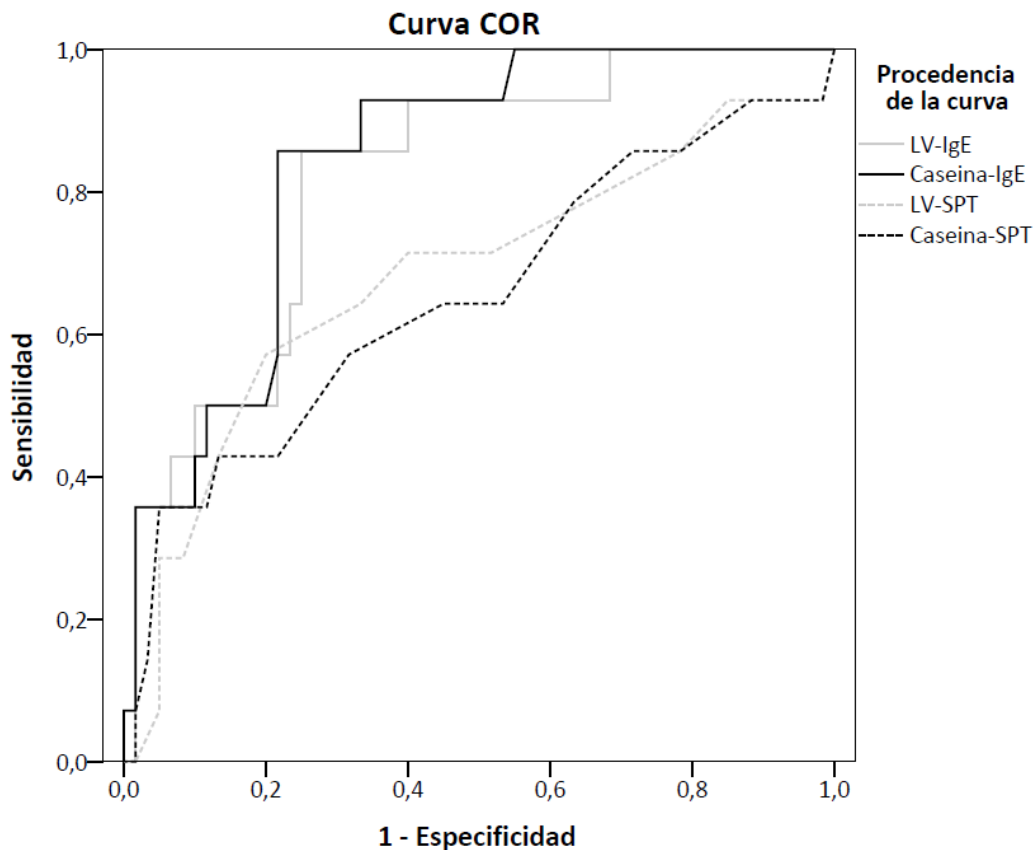


Fig. 26. Análisis de curva COR mostrando la rentabilidad diagnóstica de SPT y sIgE a LV y caseína en relación a la pertenencia al subgrupo con reacciones transitorias (subgrupo RT) durante la ITO a leche (n=74).

Propiedades predictivas	Test diagnóstico		
	LV-sIgE	Caseína-sIgE	LV-SPT
Área bajo curva ROC (IC 95%)	0.819 (0.705-0.933)	0.840 (0.741-0.940)	0.680 (0.506-0.855)
p valor	<0.001	<0.001	0.037
Punto de corte óptimo ¹	61.1 kU/L	76.35 kU/L	13.5 mm
Sensibilidad, Especificidad (%)	85.7, 75	85.7, 78.3	57.1, 80
Índice de Youden	0.607	0.640	0.371
VPN, VPP (%)	93.5, 48.1	93.8, 52	86.5, 40
RPP, RPN	3.43, 0.19	3.96, 0.18	2.86, 0.54

Tabla 25. Rentabilidad diagnóstica de la sIgE a leche de vaca y caseína, así como del SPT a caseína, para predecir la pertenencia al subgrupo de pacientes con reacciones transitorias durante la ITO a leche.

¹Punto de corte óptimo definido como el valor con el máximo índice de Youden [199].
Abreviaturas: VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, RPP: razón de probabilidad positiva, RPN: razón de probabilidad negativa.

La Tabla 26 resume la utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos en predecir el resultado de seguridad de la ITO-LV.

Parámetros clínicos e inmunológicos basales

IgE específica:

Niveles altos se asocian con presentar reacciones grado 4 y/o persistentes

Se correlaciona moderadamente con la frecuencia de reacciones

Buena rentabilidad en predecir una ITO segura (punto de corte óptimo: Caseína-sIgE 76.35 kU/L)

Skin prick test:

Se correlaciona débilmente con la frecuencia de reacciones

Es factor de riesgo independiente para la persistencia de reacciones

Es factor de riesgo independiente para presentar reacciones grado 4

Gravedad de la reacción en la PEDCCP basal:

Se correlaciona débilmente con la frecuencia de reacciones

Los grados 2-4 son factores de riesgo independiente para la persistencia de reacciones

Dosis umbral en la PEDCCP basal:

Dosis más bajas se asocian con presentar reacciones grado 4 y/o más persistentes

Se correlaciona inversamente de forma débil con la frecuencia de reacciones

Asma:

Formas más graves de asma se asocian a reacciones grado 4

Edad, género, rinitis, dermatitis atópica y alergia alimentaria múltiple:

Carecen de valor predictivo

Tabla 26. Utilidad de los parámetros basales para predecir el resultado de seguridad durante la ITO a leche de vaca, en cuanto a la gravedad, frecuencia y persistencia de reacciones a lo largo del seguimiento.

5. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS

El SPT y la IgE a LV y caseína disminuyeron tras ITO ($p < 0.001$, Fig.III.1 en anexo III). Estos cambios se observaron tanto en el subgrupo RT (Fig.III.2 en anexo III) como en el subgrupo RP (Fig.III.3 en anexo III), excepto para caseína-SPT, que tendió a disminuir también en el subgrupo RP, pero no alcanzó significación estadística. La variación porcentual de IgE y SPT en T1 vs T0 no fue diferente entre los grupos RT y RP ($p > 0.05$, datos no presentados). En T1 la IgE continuó siendo más alta en el subgrupo RP que en el subgrupo RT (Tabla 27).

Test inmunológico en T1 mediana (RIC)	Subgrupo RT (n= 60)	Subgrupo RP (n= 14)	RP vs RT p valor
LV-IgE (KU/L)	10.8 (3.1-26.6)	53.2 (19.6-84.38)	0.048*
Caseína-IgE (KU/L)	5.16 (1.64-25.4)	42.8 (17.49-68.9)	0.002*
LV-SPT (mm)	7.1 (3.4)	8.1 (4.3)	0.27*
Caseína-SPT (mm)	6 (3.6)	7.4 (3.9)	0.37*

Tabla 27. Parámetros inmunológicos 9-12 meses tras el inicio de la ITO a leche en los pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT) y en aquellos con reacciones persistentes (subgrupo RP). *test de U-Mann Whitney.

6. COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD ENTRE ITO-H E ITO-LV

6.1. Eficacia

Se logró desensibilización completa más frecuentemente con ITO-LV que con ITO-H ($p = 0.026$). El incremento en la dosis máxima tolerada tras ITO respecto a la dosis umbral en la PEDCCP fue también superior para ITO-LV ($p < 0.001$). El tiempo requerido para alcanzar la dosis máxima tolerada fue equivalente ($p = 0.776$).

6.2. Seguridad

Las reacciones ocurrieron en un porcentaje más elevado de dosis de ITO-H que de ITO-LV ($p=0.01$). La proporción de reacciones multisistémicas fue también mayor durante ITO-H ($p<0.01$) y se requirió adrenalina más frecuentemente que en ITO-LV ($p<0.05$). Sin embargo, la proporción de reacciones grado 4 fue más frecuente por ITO-LV, dado que las reacciones respiratorias y, en particular, las manifestaciones del tracto respiratorio inferior, fueron más frecuentes durante la ITO-LV ($p<0.001$). En cambio, las reacciones gastrointestinales fueron más frecuentes durante ITO-H ($p<0.001$). Las reacciones se resolvieron durante el seguimiento en un mayor porcentaje de casos sometidos a ITO-LV que a ITO-H ($p=0.002$). No obstante, el periodo de seguimiento fue mayor para ITO-LV ($p<0.001$). En cualquier caso, la probabilidad acumulativa de resolución de reacciones tendió a ser menor para ITO-H para iguales tiempos de seguimiento, si bien la diferencia en la función de supervivencia entre ITO-H e ITO-LV no alcanzó significación estadística ($p=0.238$). Además, la proporción de abandonos por reacciones adversas durante los primeros 12 meses fue superior para ITO-H ($p<0.001$).

6.3. Comparación de parámetros clínicos e inmunológicos basales entre los grupos de ITO-H e ITO-LV

La edad de los pacientes sometidos a ITO-H fue ligeramente inferior ($p=0.011$). No se observó diferencia alguna respecto al género, co-morbilidades alérgicas o gravedad de reacción en la PEDCCP basal. Los niveles de SPT y sIgE no son comparables entre ambos grupos por representar alérgenos diferentes.

CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

1. DISCUSIÓN

1.1. Contribuciones principales del presente trabajo

La alergia alimentaria es una enfermedad prevalente que afecta sustancialmente la salud y la calidad de vida [12, 112, 113, 121, 128]. El huevo y la leche de vaca son los alérgenos alimentarios más frecuentes en la infancia [17], así como los más relevantes por su alto valor nutricional y carácter ubicuo [89]. La ITO es un tratamiento experimental prometedor para esta enfermedad. Los datos existentes sobre eficacia y seguridad a largo plazo en series amplias que incluyan casos graves son limitados [146, 170, 184].

En el presente trabajo aportamos una descripción detallada de la seguridad de la ITO-H e ITO-LV en 50 y 80 niños respectivamente, lo que constituye la serie más amplia reportada en la literatura para ITO-H y la segunda más numerosa para ITO-LV [147-169]. El periodo de seguimiento mediano de los pacientes fue de 18 y 25 meses respectivamente, superior a la mayoría de estudios previos [148-155, 157-164, 166, 167]. Cabe destacar que en nuestro estudio ningún caso fue excluido en base a la gravedad de la AH o APLV, por presentar niveles elevados de sIgE, asma (siempre y cuando ésta estuviera bien controlada) o umbral de reactividad bajo, a diferencia de otros estudios [153-155, 163-168]. De hecho, en nuestra serie, el 56-60% de pacientes presentaba asma de base. Además, el 60% de niños que recibieron ITO-H habían presentado anafilaxia en la PEDCCP basal y el 70% de niños que recibieron ITO-LV habían presentado reacciones grado 3-4.

Asimismo, el presente trabajo aporta por primera vez evidencia estadística sobre la utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos basales en la predicción del resultado de seguridad de la ITO a leche y huevo. Estos resultados pueden ayudar al clínico a estimar el riesgo de reacciones adversas de cada paciente en cuanto a gravedad, frecuencia y persistencia en el tiempo antes de someterlo al tratamiento. Estudios previos encontraron dificultades para progresar en la ITO en aquellos pacientes con niveles elevados de IgE [152, 153, 155, 157, 161, 166], asma o rino-conjuntivitis [153] o en aquellos que reaccionan a dosis bajas del alimento [159]. Sin embargo, estas observaciones se basan, generalmente, en descripciones individuales de casos, sin aportar evidencia estadística de la asociación.

Por otra parte, el presente trabajo evalúa el beneficio potencial de la ITO-H frente a reacciones accidentales al determinar la incidencia de éstas en un grupo control de 32 niños

alérgicos a huevo no tratados. Igualmente, se analiza el beneficio de la implementación de la ITO en términos de eficacia frente a la no intervención comparación con dicho grupo control. Igualmente, se discutirá el beneficio potencial a más largo plazo, de acuerdo a la evolución espontánea a tolerancia natural esperable a lo largo de la infancia y adolescencia en niños alérgicos a leche o huevo, según los datos disponibles en la literatura.

Finalmente, por primera vez, hemos evaluado el papel de la IgA sérica en la ITO-H en humanos, así como la posible relación entre los cambios inmunológicos asociados al tratamiento y el perfil de seguridad del mismo.

1.2. Resultados de eficacia

En nuestro trabajo, se alcanzó desensibilización completa en el 56% y 72.5% de casos para ITO-H e ITO-LV respectivamente, mientras desensibilización parcial, en el 8% y 20% de los casos. En relación a la mayoría de estudios previos, los resultados de eficacia de ITO-LV son similares, mientras los de ITO-H son menos favorables [147-169] (tablas 9, 10). No obstante, la tasa de desensibilización completa en el grupo ITO-H superó al desarrollo natural de tolerancia en el grupo control, como se ha reportado en trabajos previos [147, 160, 169].

1.3. Resultados de seguridad

1.3.1. Comparación de resultados de seguridad con estudios previos de ITO

En nuestro estudio, las reacciones adversas afectaron a la mayoría de niños. Por tanto, las reacciones por dosis de ITO fueron más frecuentes que las reacciones accidentales en el grupo control de niños con AH, como ha sido descrito para APLV [184]. Las reacciones ocurrieron en un porcentaje reducido de las dosis administradas (6.6% y 7.6% para ITO-LV e ITO-H respectivamente). Sin embargo, cabe señalar que la mayoría de estudios previos reportan una frecuencia inferior de reacciones, excepto Keet, Skripak y Burks [147,166,181], así como síntomas generalmente leves [147, 148, 150-154, 159, 161, 164, 166, 168, 169]. De forma similar, la gran mayoría de reacciones en nuestras series de ITO afectaron a un solo órgano. No obstante, las reacciones grado 4 y, específicamente, las manifestaciones de tracto respiratorio inferior, fueron el tipo más frecuente de reacciones durante la ITO-LV y constituyeron el 23% de reacciones durante la ITO-H. Asimismo, la proporción de niños que requirió adrenalina durante el tratamiento fue superior a la reportada en las series previas. Además, se produjeron dos reacciones graves en adolescentes en contexto de mal cumplimiento, reforzando la idea de que la adherencia al tratamiento es imprescindible y que

los adolescentes constituyen un colectivo de especial riesgo. Estos datos alertan de los riesgos potenciales de la ITO. Por tanto, en suma, nuestros resultados de seguridad parecen menos optimistas que los descritos en estudios anteriores.

Las comparaciones directas entre estudios están dificultadas por diferencias metodológicas significativas que pueden influir en los resultados de seguridad, como se recoge en las Tablas 11 y 12 en el capítulo de introducción. Así, además del sesgo de selección mencionado anteriormente, se debe destacar que la mayoría de series previas no exponen los resultados de seguridad de forma pormenorizada. Igualmente, todos los autores excepto Della lacono y cols [160] utilizan otras clasificaciones de gravedad de las reacciones. En base a esto, la tos o los sibilantes son considerados reacciones leves por algunos autores [149, 151, 152, 159], mientras que estos signos supusieron la mayoría de reacciones clasificadas como grado 4 en nuestra serie. Asimismo, algunos autores utilizaron pre-medicación, lo que puede enmascarar o evitar algunas reacciones por dosis de ITO [151,152, 155-157, 159, 161, 162, 166, 182]. En algunos protocolos de ITO-H [148, 149, 154] se utilizó huevo cocinado, especialmente en FM, cuya alergenicidad es inferior a la del huevo crudo [39, 43, 45]. En cambio, en nuestro protocolo se utilizó huevo crudo, con el fin de cubrir todos los posibles epítomos alergénicos y lograr desensibilizar frente a todos los epítomos relevantes en cada caso, dado que formas poco cocinadas de huevo son relativamente frecuentes en la dieta mediterránea. Finalmente, cada estudio utiliza un protocolo particular, desde protocolos “rush” [148-150] a esquemas más lentos y progresivos [151-160] o combinaciones de ambos [161-169]. Hasta la fecha, no se ha evaluado el impacto que pueden tener estas diferentes estrategias (en cuanto a pauta de dosificación, tipo de producto empleado o uso de pre-medicación) en la eficacia y seguridad de la ITO.

1.3.2. Consideraciones sobre nuestros protocolos de ITO que podrían influir en la seguridad del tratamiento

A pesar de que las amplias diferencias metodológicas entre estudios dificultan identificar qué aspectos podrían haber influido en nuestros resultados, debemos mencionar algunas particularidades de nuestros protocolos.

En el caso de ITO-H, la máxima incidencia de reacciones ocurrió en FI, específicamente con dosis inferiores a 1 ml o superiores a 15 ml. Aunque otros protocolos alcanzan dosis similares de huevo crudo [157, 159, 160, 169], otros utilizan dosis más bajas para la FM, mostrando igualmente un incremento en la dosis umbral que desencadena reacciones, así como protección frente a exposiciones accidentales al alérgeno [147, 168]. Esta estrategia podría suponer una opción más segura. Cabe señalar que las primeras dosis de nuestros

protocolos fueron inferiores a las de la mayoría de estudios previos, lo que parece adecuado. Sin embargo, intervalos de 30 segundos entre dosis en fase rush, como realizan la mayoría de estudios previos [147-150, 161, 163, 165, 168], en lugar del intervalo de una hora seguido en nuestro estudio podrían ser más eficaces y seguros en inducir desensibilización por degranulación progresiva subclínica del mastocito. Asimismo, otros protocolos realizan incrementos de dosis más lentos y progresivos [151-160], lo que podría ser mejor tolerado. Meglio y cols proponen realizar incrementos homogéneos en porcentaje a lo largo de la FI [157]. Es importante destacar que pasar de dosis diaria de huevo a dos dosis semanales en FM de ITO-H exacerbó las reacciones en 11 casos. A pesar de que otros estudios espaciaron dosis de forma similar tras 1.5-6 meses de ITO-H [151, 152, 156, 159, 169], sería recomendable espaciar las dosis de forma más progresiva y bajo supervisión, como proponen García-Rodríguez y cols [148].

En cuanto a la ITO-LV, Longo y cols [161] reportaron una serie de 30 niños con APLV grave y umbral de reactividad bajo, que presentaron durante la ITO una proporción inferior de reacciones de vía respiratoria inferior, así como menor necesidad de adrenalina. De forma similar, el estudio de seguimiento a 2 años de Barbi [162] recoge 132 niños tratados con ITO-LV en el mismo centro italiano, reportando una tasa inferior de reacciones adversas, si bien solo recoge las reacciones en domicilio y obvia las reacciones cutáneas y digestivas leves. En ambos trabajos se utilizó un esquema de ITO más lento y una fase “rush” hospitalaria más larga y progresiva. Además, en la mayoría de casos, la dosis final fue inferior a la establecida en el protocolo (150 ml), lo que supuso, no obstante, un notable incremento en el umbral de reactividad de los pacientes. Las estrategias de este centro podrían ser alternativas más seguras para casos graves. Clásicamente se ha asociado la eficacia de la inmunoterapia a alérgenos inhalantes a la administración de dosis altas de alérgeno. Asimismo, en el modelo murino de ITO-H de Leonard sólo se logró protección frente a anafilaxia al administrar dosis altas de OVA [179]. No obstante, no existen datos de la influencia de la dosis máxima de ITO en su eficacia y seguridad en humanos. A priori, dada la amplia variabilidad en el umbral de reactividad pre-tratamiento de los pacientes, es discutible si se debe considerar una dosis objetivo igual para todos ellos. Así, dosis más bajas podrían suponer un estímulo proporcionalmente alto en pacientes con bajo umbral de reactividad y constituir una alternativa más segura que dosis más altas. El estudio de ITO-LV de Skripak y cols sugiere que dosis de ITO relativamente bajas de leche (500 mg) podrían inducir incrementos en la dosis umbral por encima esta dosis administrada como tratamiento [166]. Por otra parte, el grupo de Longo y Barbi utilizó pre-medicación con antihistamínicos y cromoglicato durante la ITO-LV. A priori, los antihistamínicos podrían haber evitado o atenuado reacciones leves, pero no hay

datos sobre su eficacia en anafilaxia. Igualmente, no hay evidencia de la utilidad del cromoglicato (un fármaco estabilizador del mastocito) en el tratamiento de la alergia alimentaria, aunque se utilizó en décadas pasadas para el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias [200]. Por otro lado, en un ensayo clínico reciente, la inmunoterapia sublingual para APLV ha mostrado resultados de seguridad más favorables que la ITO-LV, si bien la eficacia de ésta última fue superior al lograr un mayor incremento en la dosis umbral post-tratamiento [181]. Igualmente, el co-tratamiento con anticuerpos anti-IgE (Omalizumab) durante ITO-LV en niños con sIgE elevadas ha obtenido resultados prometedores en un estudio piloto [182]. No obstante, Omalizumab no es un fármaco aprobado para alergia alimentaria y no existen datos sobre la duración recomendada de dicho tratamiento ni sobre la tolerancia al alérgeno alimentario a largo plazo tras su interrupción. Además, un 25% de los pacientes alérgicos a cacahuete tratados con terapia anti-IgE en un ensayo clínico previo no vieron modificado su umbral de reactividad tras este tratamiento, con lo que parece no ser efectivo en todos los casos [194].

1.3.3. Resolución de las reacciones a lo largo del tiempo

La mayoría de estudios previos reportan una reducción de la frecuencia de las reacciones en FM [147-149, 153, 159, 165, 167, 168], como observamos en nuestra serie de ITO-LV, así como una tendencia a su resolución a lo largo del tiempo [149, 165, 168, 181]. En el presente trabajo se ha estudiado este hecho en profundidad por primera vez desde la perspectiva de un análisis de supervivencia. En base a esto, hemos estimado la probabilidad acumulada de resolución de reacciones a lo largo del seguimiento, que fue del 50% tras 8 meses de ITO-LV y tras 13 meses de ITO-H. Con ello hemos mostrado, asimismo, que las reacciones tienden a resolverse antes durante la ITO-LV que durante la ITO-H.

1.3.4. Fenotipos clínicos en base al perfil de seguridad durante ITO

En nuestro trabajo, hemos observado que las reacciones por ITO se distribuyen de forma heterogénea en los pacientes. De hecho, la persistencia de reacciones se correlaciona con una mayor frecuencia y gravedad de las mismas.

Por tanto, en base a la clasificación no sesgada de los pacientes de acuerdo a la persistencia o resolución de las reacciones en el tiempo, hemos identificado 2 fenotipos clínicos reflejo del perfil de seguridad de la ITO. Así, en una amplia proporción de niños las reacciones adversas cesaron con el tiempo y fueron infrecuentes y generalmente leves (grupos RT, que incluyen el 75% de casos sometidos a ITO-LV y el 48% de niños en ITO-H). La mayoría de estos niños había alcanzado desensibilización completa, por lo que en ellos la ITO se puede

considerar suficientemente segura y eficaz. En cambio, un grupo significativo de niños tuvo reacciones más frecuentes y graves que persistieron en el tiempo (grupos RP, que incluyeron el 17.5% de pacientes en ITO-LV y el 34% de niños en ITO-H). Cabe destacar que en estos grupos RP la frecuencia de reacciones no disminuyó en FM, lo que demuestra que no se logró un efecto de desensibilización robusto. Por otra parte, durante la ITO-H, identificamos un grupo particularmente grave de pacientes que no pudieron progresar en el protocolo ya desde estadios iniciales debido a reacciones muy frecuentes y generalmente moderadas (“abandonos precoces”, 18% de casos). Por contra, los abandonos durante la ITO-LV (7.5% de casos) no correspondían a un perfil más grave.

1.3.5. Papel de los co-factores

Los estudios previos y de revisión sobre ITO relacionan las reacciones en FM principalmente con la asociación de co-factores [146, 153, 166]. Sin embargo, en nuestra serie éstos justificaron una proporción muy limitada de reacciones adversas, probablemente porque la mayoría de niños los evitaron en la medida de lo posible. Esto demuestra que en la mayoría de reacciones por ITO no se reconoce un factor exacerbador que las justifique, más allá de la propia dosis de tratamiento. No obstante, una amplia proporción de niños reaccionó en algún momento del tratamiento coincidiendo con ejercicio, infecciones o estrés emocional, lo que sugiere que, efectivamente, cumplen un papel aumentador y que evitarlos o minimizar su impacto es necesario, aunque no siempre factible. Cabe destacar que el decúbito supino como factor exacerbador de reacciones por dosis de leche no había sido reportado previamente. Las manifestaciones del tracto respiratorio inferior fueron las más frecuentemente asociadas al decúbito. El mecanismo subyacente a esta asociación podría ser un reflujo gastro-esofágico silente y la consiguiente aspiración de leche a la vía aérea. Los AINES parecen actuar como co-factor solo en determinados casos.

1.3.6. Reacciones alérgicas no mediadas por IgE

La ITO-LV indujo esofagitis eosinofílica en un caso, como ya había sido publicado previamente [166, 187]. Asimismo, una pequeña proporción de reacciones fue de tipo retardado, sugiriendo síntomas de fase tardía de la reacción alérgica o bien un mecanismo de alergia no mediado por IgE. En este sentido, cabe destacar el desarrollo de manifestaciones gastrointestinales tardías en 2 pacientes en ITO-H. Estos síntomas persistieron a lo largo de semanas, sin poder ser controlados con los medicamentos disponibles, lo que motivó la interrupción del tratamiento. El control de las manifestaciones digestivas por alergia alimentaria no mediada por IgE pasa por la evitación del alimento implicado y no existen otras

estrategias terapéuticas efectivas [12]. Igualmente, el pronóstico de estos síntomas en niños en tratamiento de ITO es poco conocido. Las reacciones gastrointestinales fueron las más frecuentes durante la ITO-H, como ya habían reportado Ojeda y cols [159], y, aunque generalmente fueron de tipo inmediato, resultaron difíciles de controlar en algunos casos. Por tanto, es necesario un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los síntomas digestivos por alergia alimentaria, especialmente en los procesos no mediados por IgE, así como tratamientos más efectivos para ellos con el fin de mejorar la seguridad de la ITO. Cabe destacar que Leonard y cols [179] detectaron un aumento de la permeabilidad intestinal tras ITO-H en ratones. Esto podría estar relacionado con una mayor incidencia de síntomas digestivos y sugiere la posibilidad de que la ITO pudiera generar otros efectos perjudiciales, como sensibilización a nuevos alérgenos o alteración de la absorción intestinal, no estudiados aún. Por el contrario, en nuestras series no observamos casos de exacerbación mantenida de dermatitis atópica como consecuencia de la ITO, lo que, a priori, constituía una preocupación de los clínicos a exponer al alérgeno a una población con alta prevalencia de dermatitis atópica. No obstante, la gran mayoría presentaba dermatitis leve y estos resultados no pueden extrapolarse a poblaciones con dermatitis predominantemente moderada o grave.

1.4. Comparación de seguridad y eficacia entre ITO-H e ITO-LV

Globalmente, los resultados de eficacia y seguridad fueron más favorables para ITO-LV que para ITO-H. De hecho, para ITO-LV la tasa de desensibilización completa fue superior, mientras que las reacciones adversas y la necesidad de adrenalina fueron menos frecuentes. Igualmente, durante la ITO-LV las reacciones tendieron a resolverse en una mayor proporción de casos y en un tiempo inferior. Cabe destacar que el período de seguimiento para ITO-H fue más corto, lo que podría haber influido en esta observación. No obstante, varios datos sugieren que el perfil de seguridad de la ITO-H fue más desfavorable independientemente de este seguimiento más corto. Así, la probabilidad acumulada de resolución de reacciones tendió a ser más baja para ITO-H que para ITO-LV en períodos de tiempo equivalentes y una proporción más elevada de casos debió interrumpir ITO-H en los primeros 12 meses debido a reacciones adversas.

1.5. Utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos basales para predecir el resultado de seguridad de la ITO

1.5.1. Factores predictivos de la frecuencia, gravedad y persistencia de reacciones en el tiempo

Con nuestro trabajo, hemos demostrado que determinados parámetros clínicos e inmunológicos basales son útiles para predecir el perfil de seguridad del tratamiento. Estos datos pueden ayudar a los clínicos a seleccionar para ITO a aquellos pacientes con alta probabilidad de completar el procedimiento de forma segura. Igualmente, permiten aportar a los padres y al paciente información personalizada sobre los riesgos del tratamiento antes de decidirse por él.

Respecto a los parámetros que han resultado útiles, para la ITO-LV, las cifras de SPT a LV constituyen el factor de riesgo independiente para presentar reacciones grado 4 durante el tratamiento, así como reacciones más persistentes. El SPT a LV también se correlaciona con la frecuencia de reacciones. Por otra parte, tener reacciones más graves durante la PEDCCP basal se correlaciona con la frecuencia de reacciones adversas y es un factor de riesgo independiente para tener reacciones más persistentes en el tiempo. Finalmente, la frecuencia de reacciones se correlaciona de forma directa con los niveles de sIgE y de forma inversa con la dosis umbral en la PEDCCP.

Para la ITO-H, tener una reacción grado 4 en la PEDCCP basal es el factor de riesgo independiente para presentar reacciones grado 4 durante la ITO-H. Igualmente, reacciones más graves en la PEDCCP, así como cifras más elevadas de sIgE, se correlacionan con una mayor frecuencia de reacciones durante ITO-H y ambos son factores de riesgo independientes para presentar reacciones más persistentes. A diferencia de lo observado para ITO-LV, el SPT no tiene valor en la predicción del resultado de seguridad durante ITO-H. Ante esta observación, analizamos si existía correlación entre las cifras de sIgE y SPT en los grupos activos de ITO-H e ITO-LV. Mientras en el grupo activo sometido a ITO-H no existe correlación entre sIgE y SPT a CH, OVA y OVM (R_s : 0.154, 0.137 y 0.225, $p > 0.05$), en grupo sometido a ITO-LV sí existe una correlación entre ambos (R_s : 0.385, $p = 0.001$). Además, observamos que la mayoría de pacientes con cifras muy elevadas de LV-SPT se encontraban selectivamente en el subgrupo RP, lo que puede ayudar a explicar la superioridad del SPT sobre la sIgE en algunos de los análisis realizados.

En definitiva, niveles más elevados de sIgE o SPT, así como reacciones más graves y dosis umbrales más bajas en la PEDCCP, predicen reacciones adversas más frecuentes, persistentes y/o graves por ITO. Así, un paciente que ha presentado una reacción grado 4 en la PEDCCP basal a huevo tendría un riesgo 7 veces superior de presentar reacciones grado 4 durante la ITO-H, así como un riesgo 4.4 veces superior de presentar reacciones más persistentes en comparación con pacientes que presentan reacciones grado 1-2 en la PEDCCP.

1.5.2. Caracterización de abandonos precoces

La mayoría de series previas reportan casos que fracasan en estadios iniciales de ITO [149, 150, 165, 167, 168]. En el presente trabajo hemos caracterizado este subgrupo especialmente difícil, mostrando que asocia características clínicas e inmunológicas diferenciales.

De hecho, estos pacientes presentaban los niveles más elevados de sIgE, sIgG4 y sIgA. A pesar de que la sIgG4 y sIgA han sido propuestos como anticuerpos protectores en alergia alimentaria [23, 27, 66, 70, 71], nuestros resultados sugieren por primera vez que niveles elevados de sIgG4 y/o sIgA en el contexto de una sIgE elevada podría constituir un marcador de AH grave y fracaso precoz de la ITO. Estudios futuros deben esclarecer si estos anticuerpos están o no dirigidos contra los epítomos de unión a IgE, así como la afinidad de su unión y capacidad bloqueante. En concordancia con nuestra observación, un estudio previo sobre APLV encontró correlación entre los niveles de sIgE, sIgG4 and sIgA a caseína [201]. Dado que la IL4 induce la secreción de IgE e IgG4 [202], una respuesta Th2 exacerbada, dirigida por IL4, podría explicar esta intensa respuesta poli-isotípica de inmunoglobulinas en pacientes altamente alérgicos. Respecto a la sIgA, en un modelo de inducción de tolerancia oral a leche en ratones, los linfocitos del tejido MALT intestinal fueron identificados como reguladores clave de la tolerancia clínica al inducir un aumento de la sIgA secretora en el tracto gastrointestinal, mientras la sIgA sérica permanecía baja [29]. Este mecanismo podría explicar una sIgA sérica elevada en niños con AH grave.

Por otra parte, los “abandonos precoces” de la ITO-H habían reaccionado a dosis más bajas de huevo cocido en la PEDCCP basal y presentaban formas más graves de asma. El asma es uno de los principales factores asociados a la gravedad de las reacciones por alergia alimentaria [78-82], lo que también es válido durante el tratamiento de ITO a leche y huevo.

1.5.3. Puntos de corte de los tests inmunológicos para predecir una ITO segura

Con el fin de ayudar a los clínicos a seleccionar para ITO a aquellos niños con alta probabilidad de lograr una desensibilización segura, hemos estudiado la rentabilidad diagnóstica de los parámetros inmunológicos para predecir pertenecer al subgrupo con reacciones transitorias, infrecuentes y generalmente leves. Asimismo, hemos estimado puntos de corte óptimos.

La sIgE resultó el parámetro más útil. Para ITO-H, OVA-sIgE 6.49 KU/L fue el punto de corte óptimo y valores inferiores a este punto de corte indican una probabilidad del 79% de que la ITO sea segura. Por contra, valores superiores a este punto de corte implican una

probabilidad del 95% de fracaso precoz o de presentar reacciones persistentes, lo que desaconsejaría iniciar ITO-H. El hecho de que la sIgE a OVA tenga una rentabilidad diagnóstica superior a la sIgE a OVM, asociada a AH persistente y reactividad a huevo cocinado, puede deberse a haber utilizado huevo pasteurizado o crudo, en el que la OVA conserva su alergenicidad y es el componente proteico mayoritario. Para ITO-LV, el punto de corte óptimo fue caseína-sIgE 76.35 KU/L. Valores inferiores asocian una probabilidad del 93% de que la ITO-LV sea segura, mientras que valores superiores implican una probabilidad del 52% de presentar reacciones persistentes.

LV-SPT y OVA-sIgG4 también resultaron parámetros útiles. Valores de LV-SPT inferiores a 13.5 mm indican una probabilidad del 86.5% de que la ITO-LV sea segura, mientras que valores de OVA-sIgG4 superiores a 1.03 mgA/L asociaron en nuestra serie un 100% de probabilidad de que la ITO-H no fuese segura.

De acuerdo a los datos aportados por las amplias cohortes de Skripak y Savage [63, 64], que incluyen 881 y 807 niños con APLV y AH, respectivamente, de un centro terciario de referencia de EEUU, la mayoría de niños que persisten alérgicos a huevo o leche entre los 5 y los 18 años tendrían cifras de sIgE inferiores a los puntos de corte propuestos. Este hecho podría indicar que una amplia proporción de estos niños podrían someterse a ITO de forma segura. Además, la mitad de los niños con cifras de caseína-sIgE superiores a 76.35 kU/L podrían lograr una desensibilización segura, puesto que el valor predictivo positivo de este punto de corte es del 52%. Por tanto, la ITO-LV también se podría considerar en casos de caseína-sIgE por encima del punto de corte, especialmente si no coexisten otros factores de riesgo, como SPT elevado, reacciones graves en la PEDCCP o asma persistente moderada.

1.6. Consideraciones sobre los beneficios de la ITO

1.6.1. La ITO es menos segura en niños con alergia más grave y persistente

Los factores asociados en la literatura con la persistencia de la AH y APLV son valores más altos de sIgE [60, 63-65, 101, 102] y SPT [59-61, 102], síntomas más graves [60], así como la coexistencia de asma o rinitis [60, 63, 64]. Por tanto, nuestros resultados demuestran que la ITO fue menos segura en aquellos niños con mayor riesgo de presentar reacciones accidentales graves por dosis bajas, así como una APLV o AH más persistente. De hecho, todos los niños con AH y valores de CH-sIgE superiores a 50 kU/L –punto de corte asociado con muy improbable desarrollo posterior de tolerancia [64]– fracasaron en la ITO-H durante la FI. Por sus características, estos casos persistentes y de alto riesgo habrían sido los más beneficiados por el tratamiento. Por tanto, se deben investigar métodos para mejorar la seguridad de la ITO en

este subgrupo de pacientes, probablemente, más allá de optimizar la dosificación y pauta de ascenso de dosis de un protocolo de ITO convencional. Entre estos métodos podría estar el uso de moléculas hipoalergénicas. Así, el OVM tratado extensivamente con calor, ha demostrado un mejor perfil de seguridad que el alérgeno nativo en estudios preliminares de ITO en ratones, siendo igualmente efectivo para inducir desensibilización [179]. Por otra parte, introducir productos horneados que contienen leche o huevo en la dieta de aquellos niños con APLV o AH que lo toleren se ha propuesto como un mecanismo de inducción de tolerancia, si bien la evidencia es insuficiente y se requieren más estudios sobre el efecto de esta sencilla intervención [104, 105]. De hecho, la tolerancia a estas formas horneadas del alimento podría constituir per se un marcador de una alergia más transitoria, en la que no estarían implicados los epítomos lineales de caseína y OVM relacionados con cuadros de APLV y AH persistente [36, 103]. Por último, la inmunoterapia sublingual, así como el uso de Omalizumab, podría mejorar la seguridad de la ITO, si bien los datos disponibles se limitan a los dos estudios piloto citados [181, 182]. Estudios futuros deberán determinar la utilidad de determinadas sustancias con capacidad de modular el microambiente en torno al tejido MALT intestinal, como probióticos o ácido retinoico, y que podrían influir en la respuesta inmune específica a proteínas alimentarias.

1.6.2. La ITO es más segura en niños con alergia menos grave y con mayor probabilidad de desarrollar tolerancia natural

De acuerdo al argumento expuesto, la ITO fue segura en aquellos pacientes con una AH o APLV menos grave y con mayor probabilidad de desarrollar tolerancia natural en los años siguientes, especialmente, en el caso de ITO-H. De hecho, los niños que logran una desensibilización segura podrían diferir intrínsecamente en su capacidad de desarrollar tolerancia natural y, por tanto, la ITO podría estar únicamente acelerando esa adquisición de tolerancia que se produciría igualmente sin intervención. Así, si consideramos los pacientes de “bajo riesgo” para ITO-H, es decir, aquellos con OVA-sIgE inferior a 6.49 kU/L, observamos que en el grupo control, el 28% de casos de estas características logró tolerancia natural en sólo 12 meses.

Es discutible si desensibilizar principalmente a aquellos niños con una AH o APLV más leve y probablemente transitoria estaría justificado. A medio plazo, la diversificación de la dieta tras la ITO podría mejorar la nutrición y la calidad de vida, si bien no existen datos sobre el impacto del tratamiento en estos aspectos. Por otra parte, gracias a la ITO, el niño estaría protegido frente a reacciones accidentales años antes de desarrollar tolerancia natural. No obstante, en nuestra serie, ningún control con cifras de OVA-sIgE inferiores a 6.49 kU/L

presentó reacciones accidentales durante el seguimiento. La tolerancia a huevo cocido en la PEDCCP basal se asocia a desarrollo de tolerancia en los 12 meses siguientes, lo que haría la ITO-H menos útil en los casos que ya toleran huevo cocido. Además, en ellos, el impacto nutricional y en la calidad de vida de poder incorporar formas poco cocinadas de huevo en su dieta es probablemente menor. Finalmente, se debe destacar que el tratamiento implica un grado de compromiso muy alto por parte de la familia y el equipo médico, así como un coste económico elevado. Asimismo, salvo que se demuestre la tolerancia del alimento tras un período de exclusión dietética de al menos varias semanas, la ITO implica la toma regular e ininterrumpida del alimento de forma indefinida, lo que obliga al seguimiento a largo plazo y puede suponer una notable carga para los pacientes y sus familias. Esto parece especialmente cierto en el caso de ITO-H, en que se aboga por utilizar huevo crudo, liofilizado o pasteurizado para cubrir todos los epítomos alérgicos. Como esta no es la forma de consumo más habitual de huevo, puede resultar costoso para los pacientes, especialmente a largo plazo.

Por tanto, se necesitan estudios que evalúen el impacto de la ITO en la nutrición y calidad de vida frente a la no intervención, así como estudios de coste-eficacia, para determinar el beneficio del tratamiento en estos aspectos. Asimismo, dado que la tolerancia a huevo o leche puede producirse a lo largo de la infancia y adolescencia, debemos comparar los resultados de eficacia de la ITO frente a la incidencia de adquisición de tolerancia sin tratamiento a corto y a largo plazo. Con ello, tratamos de estimar en qué medida los resultados favorables de eficacia del tratamiento son atribuibles al mismo y no al propio curso evolutivo de la enfermedad.

1.6.3. Estimación del beneficio de la ITO a largo plazo

Para ello, tomamos como referencia los datos de las cohortes de seguimiento a largo plazo de APLV y AH disponibles en la literatura [63, 64]. De acuerdo a estos estudios, un 58% de niños con alergia a leche de vaca superarían su alergia entre los 5 y los 18 años [63]. Si extrapolamos estos datos a nuestros resultados de ITO-LV, que fue segura y efectiva en un 75% de casos, la ITO-LV permitiría desensibilizar un 17% de adicional de casos en que no esperaríamos lograr tolerancia espontánea. Respecto a la alergia al huevo, un 62% de niños resolverían su alergia al huevo entre los 5 y los 18 años de edad [64]. Dado que la ITO-H fue segura y efectiva en un 48% de casos, el tratamiento, al menos de acuerdo a nuestro protocolo, no parece aportar beneficio a largo plazo frente a la no intervención.

1.6.4. Estimación del beneficio de la ITO a corto plazo

A corto plazo, en el caso de la ITO-LV, ante la ausencia de grupo control, estimamos, según la cohorte de Skripak [63], la probabilidad de desarrollo de tolerancia natural en el período de tiempo equivalente a nuestro seguimiento. Si extrapolamos la incidencia de adquisición de tolerancia para cada intervalo de 2 años entre las edades de 6 y 18 años, sólo un 10% de niños de nuestra serie de ITO-LV habría conseguido tolerancia natural en nuestro período de seguimiento (mediana: 25 meses). Por tanto, la ITO-LV habría permitido lograr desensibilización en un 65% adicional de casos en que no se esperaría alcanzar tolerancia natural en ese tiempo, lo que supone un resultado muy positivo que no estaría justificado exclusivamente por el desarrollo de tolerancia en ese tiempo. En el caso de ITO-H, un 15% de pacientes del grupo control desarrolló tolerancia en los siguientes 12 meses. Con ello, la ITO-H permitió desensibilizar de forma segura a un 33% adicional de casos en que la tolerancia no se habría producido sin intervención en ese período, lo que supone un beneficio más limitado. Estudios previos demuestran que la adquisición de tolerancia natural ocurre a edades más precoces en el caso de la APLV que en AH [59, 60, 62-64]. De la misma forma, series más recientes sobre la historia natural de la AH demuestran que los niños mayores de 5 años en que la AH persiste pueden desarrollar tolerancia natural en los meses o años siguientes [62-64]. En este sentido, otros estudios de ITO-H con poblaciones de edad y características similares reportan tasas de adquisición de tolerancia natural del 20% en el grupo control tras sólo 6-12 meses de seguimiento [157, 169]. Por tanto, es probable que al seleccionar para ITO-H pacientes desde los 5 años de edad estemos incluyendo una proporción elevada que desarrollaría tolerancia natural en los años siguientes. En cambio, el mismo criterio parece más adecuado para ITO-LV, ya que la mayoría de pacientes con APLV sí habría resuelto su alergia antes los 5 años [59].

1.6.5. Consideraciones finales sobre el beneficio global de ITO-H frente a ITO-LV

Globalmente, por las razones que se han ido exponiendo, mientras la ITO-LV ofrece resultados prometedores, los beneficios derivados de la ITO-H parecen más limitados. Esta reflexión vendría condicionada por los siguientes hechos:

- Los resultados de seguridad son menos favorables que en el caso de ITO-LV, al haberse observado mayor necesidad de abandono precoz por reacciones adversas, mayor necesidad de adrenalina, mayor frecuencia y persistencia de reacciones en el tiempo y mayor incidencia de síntomas gastrointestinales de difícil manejo.
- Los resultados de eficacia son peores. A este hecho se une que la adquisición de tolerancia natural a partir de los 5 años es más probable en el caso de AH que en APLV.

- La AH tiene una repercusión nutricional inferior a la APLV.
- El huevo es un alérgeno complejo, que se modifica por el cocinado habitual. A priori, la necesidad de cubrir todos los epítomos alérgicos al tratar de inducir desensibilización mediante ITO, pasa por la utilización de huevo crudo, pasteurizado o liofilizado como dosis de tratamiento. No obstante, ésta no es la forma más habitual de consumo de huevo en nuestra dieta y puede no ser bien aceptado por los pacientes, especialmente al tener que recibir dosis altas a largo plazo para mantener el estado de desensibilización.

1.7. Evolución de parámetros inmunológicos

Tras la ITO-H e ITO-LV, el SPT y la IgE disminuyeron, como se ha descrito en estudios previos [166, 167]. La IgG4 aumentó tras la ITO-H. Estos cambios no se produjeron en los controles alérgicos a huevo, por lo que podrían atribuirse a la ITO-H. A su vez, estos cambios por ITO parecen paralelizar los cambios inmunológicos asociados al desarrollo espontáneo de tolerancia, como se ha descrito para APLV [23, 66, 71] y como se observa en los 5 niños con AH de nuestra serie que resuelven su alergia durante el seguimiento.

No obstante, observamos que los cambios inmunológicos mencionados se produjeron en los pacientes sometidos a ITO independientemente del perfil de seguridad, es decir, tanto en los grupos RP como RT, hecho que no había sido estudiado hasta ahora. Esta observación genera la duda de si estos cambios son relevantes para la ausencia de reactividad clínica frente al alérgeno que caracteriza la desensibilización. Igualmente, estudios sobre inmunoterapia a alérgenos inhalantes han reportado resultados dispares sobre la correlación entre IgG4 y eficacia [8]. No obstante, se podría decir que, a pesar de que los pacientes del subgrupo RP continuaron presentando reacciones a lo largo del seguimiento, su umbral de reactividad clínica se incrementó con la ITO. Por tanto, también éstos niños habían logrado cierto grado de desensibilización respecto a su situación basal. Por otra parte, aunque la IgE y el SPT disminuyeron en ambos grupos, las cifras continuaron siendo más altas en el subgrupo RP que en el subgrupo RT en el momento T1, lo que podría ayudar a explicar la reactividad persistente hacia el alérgeno en el subgrupo RP. Burks y cols [147] observaron que las cifras de IgG4 a los 10 meses de ITO-H se correlacionaron con lograr desensibilización a los 10 y 22 meses y tolerancia a los 24 meses. En cambio, Leonard y cols [179] han observado tras ITO-H efectiva en ratones que la arreactividad clínica se produce a pesar de no detectar cambios en IgE y IgG4. Por otra parte, los niveles de IgG4 están influenciados por la exposición antigénica y se

han descrito respuestas exacerbadas de sIgG4 en sujetos atópicos [67]. Por tanto, la exposición continuada al alérgeno que implica la ITO podría explicar per se el incremento en sIgG4. Hasta la fecha, no se ha estudiado la capacidad bloqueante que se atribuye a estos anticuerpos IgG4 inducidos por ITO sobre los epítomos de unión a la IgE, ni su afinidad, datos que podrían guardar una mejor correlación con la eficacia y seguridad del tratamiento. Por otro lado, el SPT a OVA y a caseína no disminuyó de forma estadísticamente significativa en el subgrupo RP, lo que podría constituir un signo “in vivo” de la reactividad persistente hacia el alérgeno más abundante en el huevo crudo [39, 40] y hacia el alérgeno más relevante en los niños con APLV persistente [35, 36].

Por otro lado, en el presente trabajo hemos evaluado por primera vez la sIgA sérica en pacientes sometidos a ITO-H. A diferencia de trabajos previos sobre ITO-H en ratones [179] e inmunoterapia sublingual a cacahuete en niños [180], no detectamos ningún cambio en la sIgA sérica asociado al tratamiento. Este hecho sugeriría que ésta no constituye un mecanismo relevante en la desensibilización por vía oral y podría estar justificada por el hecho de que la sIgA cumple su papel principal en la inmunidad y la tolerancia como IgA secretora en las superficies mucosas [29, 203], parámetro que no ha sido determinado en nuestro estudio. De hecho, Leonard y cols observaron que el principal mecanismo de protección clínica inducida por la ITO-H en ratones se localizaba en el tracto gastrointestinal, ya que los ratones tratados no desarrollaban anafilaxia al recibir el alérgeno por vía oral, pero sí cuando lo recibían por vía sistémica. No obstante, no detectaron un incremento en la sIgA en el lavado gástrico tras la ITO. Respecto a la sIgA sérica, en base a las publicaciones previas, tanto un incremento como una disminución en sus cifras habría sido plausible tras la ITO. Por una parte, en un modelo murino de alergia a huevo, la sIgA sérica se ha demostrado capaz de inhibir el desarrollo de anafilaxia mediante la neutralización del antígeno ya absorbido en la circulación [70]. En concordancia con esto, un incremento en la sIgA sérica podría haber contribuido a la ausencia de reactividad clínica al alimento tras la ITO. Por otra parte, como se ha citado previamente, en un modelo animal de APLV, el incremento de la sIgA secretora gastrointestinal se demostró clave para la inducción de tolerancia a leche, mientras que la sIgA sérica permanecía baja en los ratones tolerantes [29]. En base a esto, la desensibilización clínica podría haber asociado un aumento de la sIgA gastrointestinal junto a una disminución de la sIgA sérica. Por tanto, se requieren más estudios que analicen el papel de la sIgA secretora gastrointestinal en niños sometidos a ITO, donde podría desempeñar su papel protector.

1.8. Limitaciones

Finalmente, existen ciertas limitaciones en el presente trabajo.

En primer lugar, no se incluyó un grupo control de niños con APLV. Sin embargo, la ITO-LV se implementó primero y nuestro objetivo se centró inicialmente en estudiar la seguridad del tratamiento, con lo que el grupo control no resultaba indispensable. Con el fin de estimar la incidencia de tolerancia natural esperable en el período de seguimiento de nuestro estudio de ITO-LV se ha contado con los datos de una cohorte muy amplia de pacientes alérgicos a leche de un centro terciario como nuestro hospital.

Por otra parte, los niños con AH no fueron randomizados a ITO-H o dieta de exclusión por razones prácticas. No obstante, las características basales de los grupos activo y control fueron equiparables.

Respecto a la eficacia de la ITO, nuestro protocolo no contempló realizar PEDCCP con dosis progresivas a lo largo del seguimiento, dado que los pacientes recibían dosis regulares del alimento de forma abierta, estos procedimientos habrían supuesto un consumo adicional de recursos y, una vez más, nuestro objetivo fundamental se centró en evaluar la seguridad del tratamiento. Por otro lado, los datos existentes en la literatura acerca de la capacidad de la ITO de inducir tolerancia (tras un período de exclusión del alimento) es limitada. Este hecho está siendo evaluado en la actualidad en nuestras series de pacientes, si bien los datos no se han podido incluir en este trabajo.

En cuanto a la valoración de la seguridad del tratamiento, debemos mencionar diversos aspectos. Por un lado, decidimos incluir los síntomas subjetivos en caso de que éstos afectaran significativamente las actividades del paciente. Puesto que estos síntomas son comunes en las reacciones alérgicas a alimentos y, especialmente las reacciones digestivas en alérgicos a huevo [159], obviar estos síntomas no nos pareció adecuado en un trabajo centrado en la seguridad. No obstante, la verdadera incidencia de los síntomas subjetivos solo puede estimarse mediante un ensayo clínico ciego controlado con placebo, como el estudio de Burks y cols. [147]. Por otra parte, espaciar dosis de huevo de una administración diaria a dos dosis semanales al iniciar la FM de ITO-H resultó inapropiada en algunos casos, lo que podría haber influenciado negativamente nuestros resultados de seguridad. No obstante, en estos casos el protocolo se reajustó rápidamente para minimizar el impacto de este inconveniente.

Finalmente, los casos de abandono durante la FM han sido incluidos en el análisis de supervivencia, ya que la causa de dichos abandonos fue la persistencia de las reacciones, que, a su vez, era el evento de estudio en este análisis. El tiempo de seguimiento en este subgrupo fue discretamente inferior al de los niños que continuaron en ITO. No obstante, parte de los

pacientes en ITO habían superado ya sus reacciones en el mismo período de tiempo en que se produjeron estos abandonos tardíos. Puesto que nuestro objetivo con el análisis de supervivencia era identificar qué parámetros basales podrían influir en esta diferente evolución, excluir los abandonos tardíos habría supuesto una pérdida de información relevante para el análisis de supervivencia y, por tanto, decidimos incluirlos.

Respecto a los parámetros inmunológicos, la sIgA y sIgG4 séricas no fueron determinadas en nuestro primer estudio sobre ITO-LV. Por tanto, no podemos determinar si los hallazgos observados para ITO-H se producen igualmente para ITO-LV. Por último, para ITO-LV no se determinó sIgE a alfa lactoalbúmina o betalactoglobulina al observar que caseína era probablemente el componente alérgico más relevante en esta población de niños con APLV persistente. De hecho, se observó una correlación muy buena entre las cifras de LV-sIgE y caseína-sIgE en estos pacientes ($R_s: 0.973, p < 0.001$), sugiriendo que la LV-sIgE de estos pacientes es a expensas de caseína-sIgE.

2. CONCLUSIONES

1. Eficacia

La ITO permitió alcanzar la desensibilización completa en un 73% de niños alérgicos a leche y en el 56% de niños alérgicos a huevo. La tasa de desensibilización completa tras ITO superó a la tasa de adquisición de tolerancia natural en los niños alérgicos a huevo no tratados en los 12 meses de seguimiento, que fue del 15%.

2. Seguridad

2.a. La mayoría de pacientes presentó reacciones adversas durante la ITO (95% de alérgicos a leche y 90% de alérgicos a huevo), si bien la frecuencia fue baja en relación a las dosis administradas (6.6% y 7.6%, respectivamente). La mayor parte de reacciones por ITO fueron leves (grados 1-2). Un porcentaje considerable de pacientes presentó reacciones grado 4 (77.5% por leche y 58% por huevo). Las reacciones respiratorias fueron las más frecuentes durante la ITO a leche, mientras que las gastrointestinales predominaron durante la ITO a huevo.

2.b. La probabilidad acumulativa de resolución de reacciones por dosis de ITO fue del 50% tras 8 meses de ITO a leche y tras 13 meses de ITO a huevo.

3. Fenotipos de pacientes de acuerdo al perfil de seguridad de la ITO

Se han identificado tres fenotipos de pacientes en base a su perfil de seguridad: los pacientes cuyas reacciones por dosis de ITO cedieron a lo largo del seguimiento, presentaron reacciones infrecuentes y generalmente leves, habiendo logrado desensibilización completa (75% de casos en ITO a leche, 48% en ITO a huevo). En ellos, la ITO se consideró segura y eficaz; los pacientes cuyas reacciones no cedieron durante el seguimiento, presentaron reacciones más frecuentes y más graves, y en su mayoría no habían logrado desensibilización completa (17.5% de casos en ITO a leche, 34% en ITO a huevo); en ITO a huevo, un 18% de pacientes fracasó precozmente debido a reacciones muy frecuentes y de mayor gravedad.

4. Utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos basales para predecir el resultado de seguridad de la ITO a huevo y leche

4.a. Los casos de fracaso precoz de la ITO a huevo, respecto a quienes pudieron progresar en el tratamiento, presentaban niveles basales más elevados de

IgE, IgA e IgG4 específicas, formas más graves de asma, así como reacciones de mayor gravedad y dosis umbrales menores en la prueba de exposición basal.

4.b. Predicción de la frecuencia, gravedad y persistencia de reacciones:

- Los niveles de IgE específica se correlacionaron con la frecuencia, gravedad y persistencia de las reacciones. La IgE específica fue un factor de riesgo independiente para presentar reacciones más persistentes por ITO a huevo y leche.
- El prick test se correlacionó con la frecuencia de reacciones y fue un factor de riesgo independiente para presentar reacciones grado 4 y reacciones más persistentes por ITO a leche.
- Reacciones más graves en la prueba de exposición basal se correlacionaron con la frecuencia de reacciones y resultaron un factor de riesgo independiente para presentar reacciones más persistentes por ITO a leche y huevo.
- Dosis umbrales más bajas en la prueba de exposición basal se correlacionaron con la frecuencia, gravedad y persistencia de reacciones por ITO-LV.
- Asma de base más grave se asoció con presentar reacciones grado 4 por ITO a leche y huevo.
- Otras co-morbilidades alérgicas, la edad y el género no resultaron útiles para predecir el resultado de seguridad de la ITO.

4.c. La IgE específica presentó una buena rentabilidad diagnóstica para predecir una ITO segura. El punto de corte óptimo para seleccionar pacientes para ITO a leche resultó IgE específica a caseína inferior a 76.35 kU/L y para ITO a huevo, OVA-sIgE inferior a 6.49 kU/L, que asocian una probabilidad de ITO segura del 93.5% y 79% respectivamente.

5. Evolución de los parámetros inmunológicos a lo largo del seguimiento

5.a. La IgA específica sérica no se modificó en los pacientes sometidos a ITO a huevo, ni en los controles no tratados. Los niveles de prick test e IgE específica disminuyeron tras 12 meses de ITO a leche y huevo, mientras que la sIgG4 aumentó tras ITO a huevo. Estos cambios no se observaron en los controles no tratados.

- 5.b. Los cambios inmunológicos en prick test, IgE e IgG4 específicas por ITO a huevo coincidieron con los observados en los controles alérgicos a huevo que desarrollaron tolerancia espontánea durante el seguimiento.
- 5.c. Los cambios inmunológicos citados ocurrieron tanto en los niños tratados cuyas reacciones cedieron con el tiempo, como en aquellos que continuaron presentando reacciones durante todo el seguimiento.

3. SÍNTESIS FINAL

La ITO permite lograr desensibilización en un amplio porcentaje de pacientes de 5 a 18 años alérgicos a huevo y leche. Las reacciones adversas por dosis de ITO son comunes y supone un procedimiento de alto riesgo en determinados pacientes. No obstante, un amplio grupo de pacientes presenta reacciones infrecuentes y generalmente leves que ceden con el tiempo. Los parámetros clínicos e inmunológicos basales, especialmente la IgE específica, ayudan a identificar estos pacientes con alta probabilidad de completar la ITO de forma segura, así como aquéllos que fracasarán precozmente o presentarán reacciones frecuentes, persistentes y más graves. La IgA específica sérica no se modifica tras la ITO, mientras que la IgE desciende y la IgG4 aumenta. Los cambios inmunológicos citados no se correlacionan con el perfil de seguridad del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Janeway CA Jr, Ravers P, Walport M, Schlomdik M . Immunobiology. The immune system in health and disease. Garland Science 2005, 6th edition.
2. Peláez A, Dávila I. Tratado de Alergología. Tomos I y II. Ergon, Madrid, 2007.
3. Adkinson, NF, Busse WW, Bochner, BS, Holgate ST, Simons ER, Lemanske RF, et al, editors. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7ª edition. Philadelphia: Elsevier 2009.
4. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62: 91–96.
5. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct;6(10):761-71.
6. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Elsevier 2008, 6ª edición.
7. Ballas ZK. T helper subsets: Differentiation and role in disease. En: Rose BD. UpToDate, Walthman (MA): UpToDate; 2013.
8. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(1):18-27.
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
10. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67-73.
11. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187-97.
12. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6): S1-58.
13. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):576-84
14. Patel DA, Holdford DA, Edwards E, Carroll NV. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):110-115.
15. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124:1549-55.
16. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 784–9.
17. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (3): 638-46.
18. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16 (7): 567–73.
19. Fernández Rivas M. Food allergy in *Alergológica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37-44.
20. García Ara MC, Boyano Martínez M, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez G, et al. Incidence of allergy to cow's milk protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(2):100-5.
21. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*. 2001;56(5):403-11.
22. Eigenmann PA. Pathogenesis of food allergy. En: Rose BD. UpToDate, Walthman (MA): UpToDate; 2013.

23. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(2): 114-21.
24. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 43–52.e7.
25. Vocca I, Canani RB, Camarca A, et al. Peripheral blood immune response elicited by beta-lactoglobulin in childhood cow's milk allergy. *Pediatr Res* 2011; 70: 549–54.
26. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):135-43.e1-12.
27. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(1 Pt 1):67-73.
28. Payette K, Weiss NS. Salivary IgA levels in atopic children. *Ann Allergy* 1977; 39(5):328-31.
29. Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):377-82.
30. Breitender H. Molecular features of food allergens. En: Rose BD. UpToDate, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
31. Caubet JC, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):427-43.
32. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89 (suppl 9):3-10.
33. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (6): 1119-28.
34. Sicherer SH. Food allergens: Overview of clinical features and cross-reactivity. En: Rose BD. UpToDate, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
35. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507-12.
36. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):379-83.
37. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342-7.
38. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:234-7.
39. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem*. 2008;56(13):4874-900.
40. Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J Agric Food Chem*. 2005; 53 (22): 8421-31.
41. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d I) compared with ovalbumin (Gal dII) in children with egg allergy and in mice. *J Immunol* 1994;93:1047–1059.
42. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol*. 1997; 159(4): 2026–32.
43. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100 (2): 171-6.
44. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5 (1): 42-47.

45. 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.
46. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (3): 583-8.
47. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (5): 977-983.
48. Jurado-Palomo J, Fiandor-Román AM, Bobolea ID, Sánchez-Pastor S, Pascual CY, Quirce S. Oral challenge with pasteurized egg white from *Gallus domesticus*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 151(4): 331-5.
49. Escudero C, Sánchez-García S, Rodríguez del Río P, Pastor-Vargas C, García-Fernández C, Pérez-Rangel I, et al. Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment for egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 May;24(3):263-9.
50. Urisu A, Yamada K, Tokuda R, Ando H, Wada E, Kondo Y, et al. Clinical significance of IgE-binding activity to enzymatic digests of ovomucoid in the diagnosis and the prediction of the outgrowing of egg white hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;120: 192–198
51. Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Abraira V, Camacho E, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (10): 1575-84.
52. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy.* 2001;56(8):754-62.
53. Wood RA. The natural history of childhood food allergy. En: En: Rose BD. *UpToDate*, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
54. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.
55. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskindam, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy, intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13(Suppl 15): 23-28.
56. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:124-31.
57. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child.* 1982;57:649–52.
58. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
59. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(2):166-73.
60. 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(2): 304-9.
61. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (8): 1127-1134.
62. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, Ewan P. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(5): 706-12.
63. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (5): 1172-7.
64. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1413-7.

65. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. 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; 114(2): 387–91.
66. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(6): 1315-1321.
67. Tay SS, Clark AT, Deighton J, King Y, Ewan PW. Patterns of immunoglobulin G responses to egg and peanut allergens are distinct: ovalbumin-specific immunoglobulin responses are ubiquitous, but peanut-specific immunoglobulin responses are up-regulated in peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(10): 1512-1518.
68. Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Schulz G, Borres MP, Niggemann B, Wahn U, et al. The role of hen's egg-specific IgE, IgG and IgG4 in the diagnostic procedure of hen's egg allergy. *Allergy* 2010; 65 (12): 1554-7.
69. Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (3): 739-747
70. Strait RT, Mahler A, Hogan S, Khodoun M, Shibuya A, Finkelman FD. Ingested allergens must be absorbed systemically to induce systemic anaphylaxis *J Allergy Clinical Immunol*. 2011; 127(4): 982-989.e1
71. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to β -lactoglobulin. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(2): 251-256.
72. Burks W. Clinical manifestations of food allergy: An overview. En: Rose BD. UpToDate, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
73. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62 (8): 857–71.
74. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children – a questionnaire based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440–1445 (3).
75. Helbing A, Hurmi T, Mueller LR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:285–290 (3).
76. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):584-91.
77. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601–8.
78. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:632-8.
79. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:133-8.
80. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191-3.
81. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6):380-4.
82. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA*. 1988;260(10):1450-2.
83. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.

84. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67: 1316–1318.
85. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):461-6.
86. Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43:19–21.
87. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749–755.
88. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1033–1040.
89. Groetch M. Nutritional issues in food allergy. En: Rose BD. *UpToDate*, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
90. Henderson CJ, Albonia P, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1570-8.
91. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T. 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.
92. Burks W. Diagnostic evaluation of food allergy. En: Rose BD. *UpToDate*, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
93. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(7): 1031-5.
94. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8): 1266-72.
95. Soares-Weiser K, Panesar SS, Rader T, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-784 Sommergruber K, et al. Diagnosis of Food Allergy: a systematic review. *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3:18
96. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(9): 1220-6.
97. 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 (4): 444-51.
98. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009; 64(10):1498-506.
99. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59 (7): 690-7.
100. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-1274.
101. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:866–870.

102. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004;144(2):218-22.
103. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62(7):758-65.
104. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125-131.
105. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (2): 473-80.
106. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):596-602.
107. Pouessel G, Deschildre A, Castelain C, Sardet A, Sagot-Bevenot S, de Sauve-Boeuf A, et al. Parental knowledge and use of epinephrine auto-injector for children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:221-226 (2-).
108. Sicherer SH. Management of food allergy: Avoidance. En: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Welleley, MA, 2003.
109. Wainstein BK, Kashef S, Ziegler M, et al. Frequency and significance of immediate contact reactions to peanut in peanut-sensitive children. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37:839
110. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1625-30.
111. Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6:186.
112. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):883-8.
113. Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Quirce S, García-Ara C. Higher sIgE levels are risk factors for moderate and severe accidental reactions in egg allergic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22 (2): 109-115.
114. Pieretti MM, Chung D, Pacenza R, et al. Audit of manufactured products: use of allergen advisory labels and identification of labeling ambiguities. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:337
115. Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1440.]
116. Crotty MP, Taylor SL. Risks associated with foods having advisory milk labeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:935
117. Bailey S, Albardiaz R, Frew AJ, Smith H. Restaurant staff's knowledge of anaphylaxis and dietary care of people with allergies. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(5):713-7.
118. Eriksson NE, Möller C, Werner S, et al. The hazards of kissing when you are food allergic. A survey on the occurrence of kiss-induced allergic reactions among 1139 patients with self-reported food hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003; 13:149.
119. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109:24.
120. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003;111:1645.
121. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002; 102:1648.
122. Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*. 1998; 132:1004.
123. Jensen VB, Jørgensen IM, Rasmussen KB, et al. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15:562.

- 124.Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:188.
- 125.Noone SA. Food allergy: Impact on health-related quality of life. *En Uptodate*
- 126.Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010; 65:933
- 127.DunnGalvin A, de BlokFlokstra BM, Burks AW, et al. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural . *Clin Exp Allergy.* 2008; 38:977.
- 128.Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39:127.
- 129.Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1440
- 130.Fox M, Mugford M, Voordouw J, Cornelisse-Vermaat J, Antonides G, de la Hoz Caballer B, et al. Health sector costs of self-reported food allergy in Europe: a patient-based cost of illness study. *Eur J Public Health.* 2013 Feb 11.
- 131.Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160
- 132.de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Buijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2012 Mar;42(3):352-62.
- 133.Weston WL, Howe W. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of atopic dermatitis (eczema). *En: Rose BD. UpToDate, Walthman (MA): UpToDate; 2013.*
- 134.Spergel JM. Role of allergy in atopic dermatitis (eczema). *En: Rose BD. UpToDate, Walthman (MA): UpToDate; 2013.*
- 135.Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62(7):723-8.
- 136.Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis working party. *Br J Dermatol.* 1996; 135:12–7.
- 137.Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186(1): 23-31.
- 138.Lewis-Jones S, Mugglestone MA; Guideline Development Group. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007;335(7632):1263-4.
- 139.Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012;67(8):976-97.
- 140.Executive Committee GEMA 2009. GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20 Suppl 1: 1-59.
- 141.Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525–1530.
- 142.Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61 Suppl 82:1-20.
- 143.Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(4): 598-606.

144. King C, Brennan S, Thompson PJ, Stewart GA. Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium. *J Immunol.* 1998;161:3645–3651.
145. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27):1-322.
146. Nowak-Węgrzyn A. Future therapies for food allergy. En: Rose BD. *UpToDate*, Waltham (MA): UpToDate; 2013.
147. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med.* 2012; 367 (3): 233-43
148. Garcia Rodriguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gomez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(9): 1289–1296.
149. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int.* 2010; 59 (1): 43-51.
150. 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 (2): 418-9.
151. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17 (3): 459-465.
152. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(7): 1662-72.
153. 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.
154. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007; 39 (1): 12-19.
155. 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 (9): 980-987.
156. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galle E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19 (5): 412-419.
157. 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(1): 75-83.
158. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(5): 376-81.
159. Ojeda P, Ojeda I, Rubio G, Pineda F. Home-based oral immunotherapy protocol with pasteurized egg for children allergic to hen's egg. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14(1): 34-9.
160. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (1): 66–74.
161. 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 (2): 343-7.
162. Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40(1): 41-50.

163. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MJ. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(5): 389-96.
164. Martorell A, De La Hoz B, Ibañez MD, Boné J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(9): 1297-304.
165. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(6): 444-50.
166. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double/blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122 (6): 1154-60.
167. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3): 610-2.
168. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (1): 199-205.
169. Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41(3):143-50.
170. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future Therapies for Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3): 558–573.
171. Jutel M, Muller UR, Fricker M, Rihs S, Pichler WJ, Dahinden C. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:1112-8.
172. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29:585–606.
173. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):292-300, 300.e1-97.
174. Rupa P, Mine Y. Oral immunotherapy with immunodominant T-cell epitope peptides alleviates allergic reactions in a Balb/c mouse model of egg allergy. *Allergy*. 2012;67(1):74-82.
175. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):640-6.e1.
176. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, Camargo L, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:83-91
177. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:654
178. Vickery BP, Lin J, Kulis M, Fu Z, Steele PH, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):128-34.e1-3.
179. Leonard SA, Martos G, Wang W, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 127: 1579–87.
180. Kulis M, Saba K, Kim EH, Bird JA, Kamilaris N, Vickery BP, et al. Increased peanut-specific IgA levels in saliva correlate with food challenge outcomes after peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4): 1159-62.

181. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): 448-455.
182. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with Omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(6): 1622-4.
183. Vazquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, Garcia-Paba MB, Piquer-Gibert M, Giner-Muñoz MT, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (1): 92-102.
184. Brožek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(3):363-74.
185. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, et al. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 32. 2012; 11:CD009542.
186. Nieto A, Fernandez-Silveira L, Mazon A, Caballero L. Life-threatening asthma reaction caused by desensitization to milk. *Allergy* 2010; 65:1342.
187. Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129:1155.
188. Enrique E, Malek T, Pineda F, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100:283
189. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:119.
190. Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99:744.
191. Dupont C, Kalach N, Soullaines P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:1165.
192. Li XM, Srivastava K, Grishin A, et al. Persistent protective effect of heat-killed *Escherichia coli* producing "engineered," recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:159.
193. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol.* 1997; 158:1438.
194. Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of Anti-IgE Therapy in Patients with Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2003; 348 (11): 986-93.
195. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(1):171-178.
196. Wang J, Patil SP, Yang N, et al. Safety, tolerability, and immunologic effects of a food allergy herbal formula in food allergic individuals: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose escalation, phase 1 study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(1):75-84.
197. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9372):1869-1871.
198. Hol J, van Leer EH, Schuurman BE Elink, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1448-1454.

199. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3 (1): 32-5.
200. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol*. 2013;170(1):23-37.
201. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005; 60 (7): 912-9.
202. Ishizaka A, Sakiyama Y, Nakanishi M, Tomizawa K, Oshika E, Kojima K, et al. The inductive effect of interleukin-4 on IgG4 and IgE synthesis in human peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 1990; 79: 392-6.
203. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*. 2006; 208(2):270-82.

ANEXOS

**ANEXO I: INFORMACIÓN SOBRE INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO PARA
LOS PADRES DEL PACIENTE Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO***

*Los pacientes tributarios de inmunoterapia oral a leche recibían un dossier de información equivalente.

1. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.1. Introducción y objetivos

Su hijo/a está diagnosticado/a de alergia a las proteínas de huevo. Este tipo de alergia es transitorio en la mayoría de los casos, alcanzando la tolerancia en los primeros años de vida. Sin embargo, en algunos casos persiste más allá de la edad preescolar. Estos casos pueden desarrollar tolerancia en los años siguientes, de forma más tardía, aunque algunos casos persisten alérgicos al huevo hasta la edad adulta. Mientras es paciente el alérgico, la ingesta accidental de huevo puede producir una reacción alérgica, que en algunos casos puede ser grave. Por eso, se debe evitar el huevo en la dieta y leer las etiquetas de todos los productos envasados que se dan al niño: Por la misma razón, se debe llevar siempre el tratamiento de rescate. Con todo ello, la alergia al huevo afecta la salud y la calidad de vida del niño y su familia.

Para mejorar esta situación, se están investigando nuevas opciones terapéuticas para la alergia al huevo. En nuestra Sección de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Sant Joan de Déu estamos realizando un estudio de investigación sobre un nuevo tratamiento, la inmunoterapia oral, que se considera experimental. Consiste en administrar huevo crudo de forma gradual, empezando por dosis muy bajas, y aumentando progresivamente. Estudios previos han demostrado que la mayoría de pacientes consigue tolerar cantidades de huevo mayores que antes del tratamiento, pudiendo incorporar el huevo en su dieta hasta la cantidad alcanzada y evitar reacciones si se ingiere accidentalmente.

1.2. Métodos

1.2.1. Pruebas inmunológicas

En el momento de ser incluido en el estudio, se realizarán pruebas de prick test y analítica (8ml) para determinación de anticuerpos frente a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide (IgE, IgG4, IgA). Esta analítica se congelará para realizar las pruebas de IgA e IgG4 de forma diferida. Asimismo, parte de la analítica se congelará para realizar estudio inmunológico celular específico (citocinas) de forma diferida.

1.2.2. Prueba de exposición a huevo

En el momento de ser incluido en el estudio, se realizará durante un ingreso hospitalario de 4 días una prueba de exposición para comprobar que el niño sigue siendo alérgico al huevo. Este procedimiento se realiza siguiendo la metodología de doble ciego, que consiste en administrar el alimento a probar enmascarado con otro producto, o bien placebo enmascarado con el mismo producto. Al día siguiente, se repite la prueba administrando aquello que aún no ha recibido (ej. Si el día 1, le correspondió placebo, el día 2 recibirá huevo). De esta forma, el niño no sabrá si está recibiendo huevo o placebo. Este método se sigue para asegurar que las reacciones que presenta el niño en la prueba se deben realmente al huevo y es necesario que sea así en los estudios de investigación. En primer lugar se administrará clara cocida (o placebo) en dosis crecientes enmascarada con puré de verdura. Si el niño lo tolera, los días 3 y 4 de ingreso se administrará clara cruda en dosis crecientes (o placebo) enmascarada con chocolate.

Si el niño presenta reacción, se parará la prueba (no se le darán más dosis) y se administrará el tratamiento necesario para su control. La reacción en esta prueba confirma que la alergia al huevo sigue activa en el niño y se puede iniciar el tratamiento de inmunoterapia oral.

Si el niño no presenta reacción alguna ni con clara cocida ni con cruda, esto probará que su alergia al huevo se ha resuelto y podrá incluir huevo en su dieta sin necesitar más seguimiento.

1.2.3. Pauta de inmunoterapia oral

La pauta comienza con una fase rush o rápida mediante un ingreso hospitalario de 3 días en que se reciben dosis de huevo crudo desde cantidades muy pequeñas, diluidas, que se van aumentando cada hora si el niño/a lo tolera. El tercer día, será dado de alta y se indicará a la familia qué cantidad de clara de huevo cruda se debe dar al niño una vez al día cada día a lo largo de la semana siguiente. El producto de clara cruda que se debe utilizar se llama Clara de huevo Guillen, de venta en supermercados Mercadona.

El tratamiento continúa con visitas semanales en la Sección de Alergia para realizar el aumento progresivo de dosis, tras comprobar la buena tolerancia de las dosis previas y que el niño se encuentra bien y presenta una exploración del niño. Tras recibir el aumento de dosis, el niño debe permanecer bajo supervisión médica del pediatra alergólogo en nuestra Unidad durante dos horas.

El protocolo de tratamiento tiene una duración estimado de 16 semanas, aunque el niño puede necesitar más tiempo si presenta enfermedades intercurrentes o reacciones por dosis del tratamiento.

La familia dispondrá de información por escrito de la dosis de clara a administrar cada semana, de un calendario donde anotar los síntomas alérgicos que pueda presentar, la medicación a aplicar en este caso y un teléfono de contacto con la Unidad para resolución de dudas.

Una vez alcanzada la dosis máxima de huevo (habitualmente, un huevo entero), en función de la tolerancia del niño, éste recibirá, de forma indefinida, 2 huevos por semana.

1.2.4. Revisión a los 9-12 meses

En la visita de revisión a los 9-12 meses de iniciar el tratamiento de inmunoterapia oral, se repetirán las mismas pruebas inmunológicas realizadas al inicio.

1.3. Efectos adversos

El **prick test** se realiza en el antebrazo. Se hacen habitualmente para poder diagnosticar a su hijo/a de alergia a huevo. Los efectos adversos por la prueba son excepcionales (infección del punto de prick, reacción tardía inflamatoria y más excepcionalmente posibilidad de síntomas sistémicos al realizarla, en caso de extrema sensibilización, como urticaria, clínica de dificultad respiratoria o shock).

La **extracción de sangre**, de aproximadamente 8 ml, puede ocasionar una pequeña incomodidad en el brazo y hematoma.

La **prueba de provocación** puede producir una reacción alérgica, que puede llegar a ser grave. Los síntomas que pueden aparecer son: urticaria, hinchazón de labios y párpados, congestión nasal y ocular, espasmo bronquial, vómitos, diarrea, dificultad respiratoria por hinchazón de las vías respiratorias, caída de la tensión arterial o shock. Estas reacciones se trataría inmediatamente con la medicación adecuada.

El tratamiento de **inmunoterapia oral** conlleva un riesgo significativo de presentar reacciones por las propias dosis del tratamiento, ya que se da el mismo alimento al que el niño/a es alérgico/a. Incluso, en estudios previos, un grupo minoritario de niños tuvo que abandonar el tratamiento por reacciones frecuentes e intensas. Al iniciar el tratamiento, se da

a las familias información sobre el tipo de reacciones que se pueden presentar, así como los medicamentos a administrar en cada caso. La familia deberá anotar las reacciones en el calendario de recogida de datos a lo largo de todo el procedimiento. En caso de reacción, se recomienda que la familia contacte ese mismo día con el equipo médico a través del teléfono de contacto que se le facilita.

1.4. Tratamiento convencional

En cualquier momento usted puede decidir libremente que su hijo no participe en el estudio o retirarlo del mismo. Su doctor le informará de la dieta de eliminación de proteínas de huevo y le recomendará un tratamiento para aplicar en caso de ingestión accidental. El niño seguirá sus revisiones habituales en la Consulta de Alergia sin que afecte a su tratamiento actual o futuro.

Si usted decide que su hijo/a no reciba tratamiento de inmunoterapia oral, su hijo puede igualmente formar parte del estudio como control. En este caso, se realizarán las pruebas inmunológicas y la prueba de exposición al incluirlo en el estudio y 12 meses después. Con ello determinaremos si el niño/a ha desarrollado tolerancia natural en ese tiempo.

1.5. Aspectos éticos y legales del estudio

El diseño de este tratamiento ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Sant Joan de Déu y se realizará de acuerdo con las normativas legales nacionales.

En caso de emergencia o si necesitara asistencia, consejo u otra información, por favor contacte con:

Dr/Dra

Teléfono: 670099381

Sección Alergia e Inmunología Clínica

Hospital Sant Joan de Déu

1.6. Consentimiento informado dirigido a los padres del paciente (grupo activo)

Yo, D/D^a....., padre/madre/representante de, he leído esta información, he podido realizar libremente todas las preguntas de las dudas que tenía, me han sido respondidas con claridad y me han quedado resueltas. Por lo que:

Acepto voluntariamente incluir a mi hijo/a en el estudio de Inmunoterapia oral a huevo en la Sección de Alergia del Hospital Sant Joan de Déu.

Acepto la realización de la prueba de exposición oral a huevo, así como el estudio inmunológico (analítica sanguínea y prick test) previa al inicio del tratamiento y 9-12 meses después.

Fdo:

Nombre:.....

DNI:.....

Fdo:

Nombre.....

(Mayores de 12 años)

Fdo:

Médico que informa:.....

DNI:.....

Esplugues, fecha:.....

1.7. Consentimiento informado dirigido a los padres del paciente (grupo control)

Yo, D/D^a....., padre/madre/representante de, he leído esta información, he podido realizar libremente todas las preguntas de las dudas que tenía, me han sido respondidas con claridad y me han quedado resueltas. Por lo que:

Acepto voluntariamente incluir a mi hijo/a como control en el estudio de Inmunoterapia oral a huevo en la Sección de Alergia del Hospital Sant Joan de Déu. Ello implica realizar un estudio inmunológicos (analítica sanguínea y prick test) y una prueba de exposición a huevo inicial. En los 12 meses siguientes, mi hijo/a debe continuar en dieta de exclusión de huevo y, pasado este tiempo, se repetirán las pruebas inmunológicas y la prueba de exposición. Debo anotar las reacciones accidentales que se puedan producir en este período.

Fdo:

Nombre:.....

DNI:.....

Fecha:

Fdo:

Nombre.....

(Mayores de 12 años)

Fdo:

Médico que informa:.....

DNI:.....

Esplugues, fecha:.....

2. ASPECTOS PRÁCTICOS PARA NIÑOS EN TRATAMIENTO DE INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO

1. Dar a diario dosis indicada de clara de huevo Guillén (de venta en Mercadona), botella de 300 ml. Dura 6 días una vez abierta.
2. Mantener reposo (actividades tranquilas) y vigilancia por los padres 2-3 horas después de dar la dosis de clara de huevo.
3. No dar dosis de clara de huevo en la hora siguiente a haber realizado ejercicio físico ni con el “estómago vacío”. Conviene merendar o cenar antes de la dosis.
4. Se deben evitar los medicamentos como ibuprofeno, metamizol o ketorolaco, por poder potenciar las reacciones alérgicas en algunos casos. Se puede administrar paracetamol.
5. En caso de enfermedad intercurrente (ej: fiebre, gastroenteritis, crisis de asma), se recomienda contactar con el equipo médico (teléfono:), que le indicará reducir la dosis de clara de huevo.
6. Durante el tratamiento, debe acudir una tarde cada semana a Hospital de Día (2º planta) para el aumento de dosis de clara, en horario de 15 a 17 horas, de lunes a jueves. Deberá esperar 2 horas tras la dosis para comprobar la tolerancia de la nueva dosis.
7. Debe llevar consigo siempre el tratamiento de rescate de reacciones alérgicas (auto-inyector de adrenalina, salbutamol, antihistamínico), incluyendo en los desplazamientos al hospital para administrar los incrementos de dosis.
8. Deberá anotar en el calendario de recogida de datos la dosis administrada cada día, así como las reacciones alérgicas que se presenten y el tratamiento requerido para ellas.

3. CALENDARIO DE RECOGIDA DE DATOS

Calendario de recogida de datos durante inmunoterapia oral a huevo																
Datos																
Nombre del paciente																
Año																
Mes																
Día*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Dosis de huevo (en ml)																
ml no tomados																
Reacción																
rojeces,ronchas en cara																
ronchas en cuerpo																
hinchazón en cara																
mucosidad nasal (leve o intenso)																
pitos, tos, dificultad respiratoria																
vómito (1 o varios)																
dolor abdominal (leve o intenso)																
Disfonía																
Otros*																
Tratamiento administrado																
antihistamínico oral																
corticoide oral																
salbutamol inhalado																
adrenalina intramuscular																
Consulta teléfono 670099381																

Tabla I.1. Calendario de recogida diaria de datos de seguridad para pacientes en inmunoterapia oral a huevo en fases de inducción y mantenimiento.

*Para los días 17-31 de cada mes, se administraba una tabla idéntica.

4. PAUTA DE ACTUACIÓN ANTE REACCIONES POR INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO

El niño, es alérgico a las proteínas del huevo y está siguiendo un tratamiento de inmunoterapia oral, por lo que debe tomar diariamente una dosis de huevo. El niño es controlado regularmente en nuestra Sección.

En caso de presentar reacción alérgica por la dosis de huevo, la medicación que debe recibir inmediatamente es la siguiente:

4.1. Medicación a administrar en caso de reacción:

1. Si **urticaria, angioedema, rinitis o conjuntivitis**:

Cetirizina: ml (..... mg), pudiéndose repetir cada 8 horas si fuera necesario.

2. Si **tos/sibilancias leves**:

Salbutamol (ventolin®): puff con cámara espaciadora, pudiéndose repetir a los 5-15 minutos si fuera necesario.

3. Si **tos persistente, dificultad respiratoria o sibilancias intensas, decaimiento marcado, palidez, vómitos persistentes o afectación de dos o más aparatos**:

Adrenalina: mg intramuscular, que en caso de ser necesario podría repetirse a los 5-10 minutos. En este caso, el paciente debe ser transportado inmediatamente al centro médico más próximo para su valoración.

4.2. Pauta de continuación tras reacción

1. Si la reacción se limita a síntomas de **piel en cara o boca**, se continuará con la dosis de huevo anteriormente tolerada

2. Si el niño presenta una **reacción leve**, sin necesidad de adrenalina, se debe reducir la dosis a la dosis tolerada la semana anterior hasta contactar con el equipo médico (teléfono: **670099381**)

3. Si se administra **adrenalina**, el paciente deberá acudir inmediatamente al centro médico más cercano, donde será valorado y tratado de acuerdo a su situación clínica. Allí deberá ser observado durante al menos 6-8 horas. Tras la reacción, deberá mantenerse tratamiento con corticoide oral (estilsona® ... ml /12 horas durante 2 días). En este caso, en los días siguientes, se deberá **disminuir** la dosis de huevo que tomaba **a la mitad**, manteniéndola igualmente cada 24 horas. Los padres informarán de dicha reacción al equipo médico (teléfono: **670099381**).

Dr

Sección de Alergia e Inmunología Clínica

Hospital Sant Joan de Déu

**ANEXO II: FIGURAS SOBRE EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS
INMUNOLÓGICOS DURANTE INMUNOTERAPIA ORAL A HUEVO**

Grupo activo (n=50)

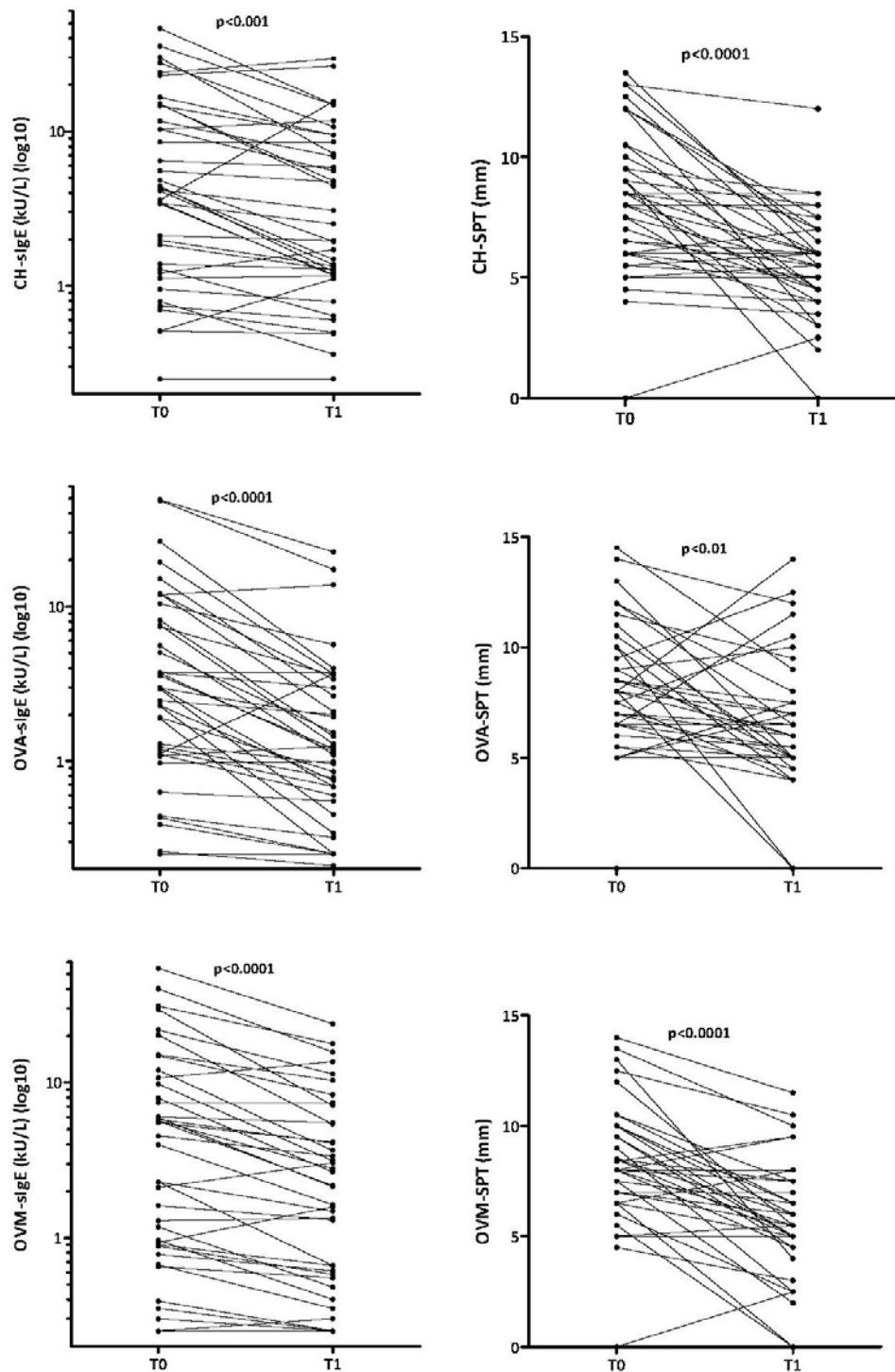


Fig. II.1.A. Evolución de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM entre T0 (pre-ITO) y T1 (9-12 meses tras inicio de ITO) en la muestra global de pacientes en ITO a huevo (n=50).

SPT y sIgE disponibles en 40 casos.

Grupo activo (n=50)

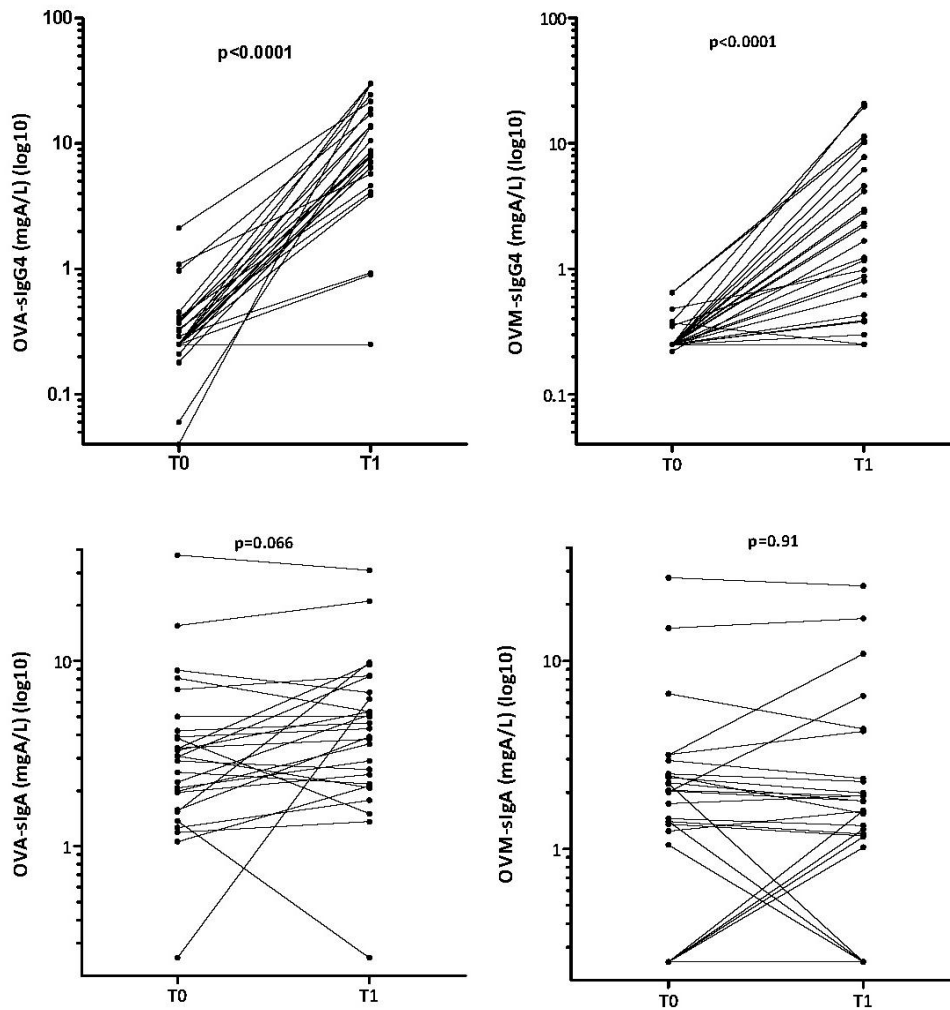


Fig. II.1.B. Evolución de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM entre T0 (pre-ITO) y T1 (9-12 meses tras inicio de ITO) en la muestra global de pacientes en ITO a huevo (n=50).

sIgG4 y sIgA disponibles en 28 casos.

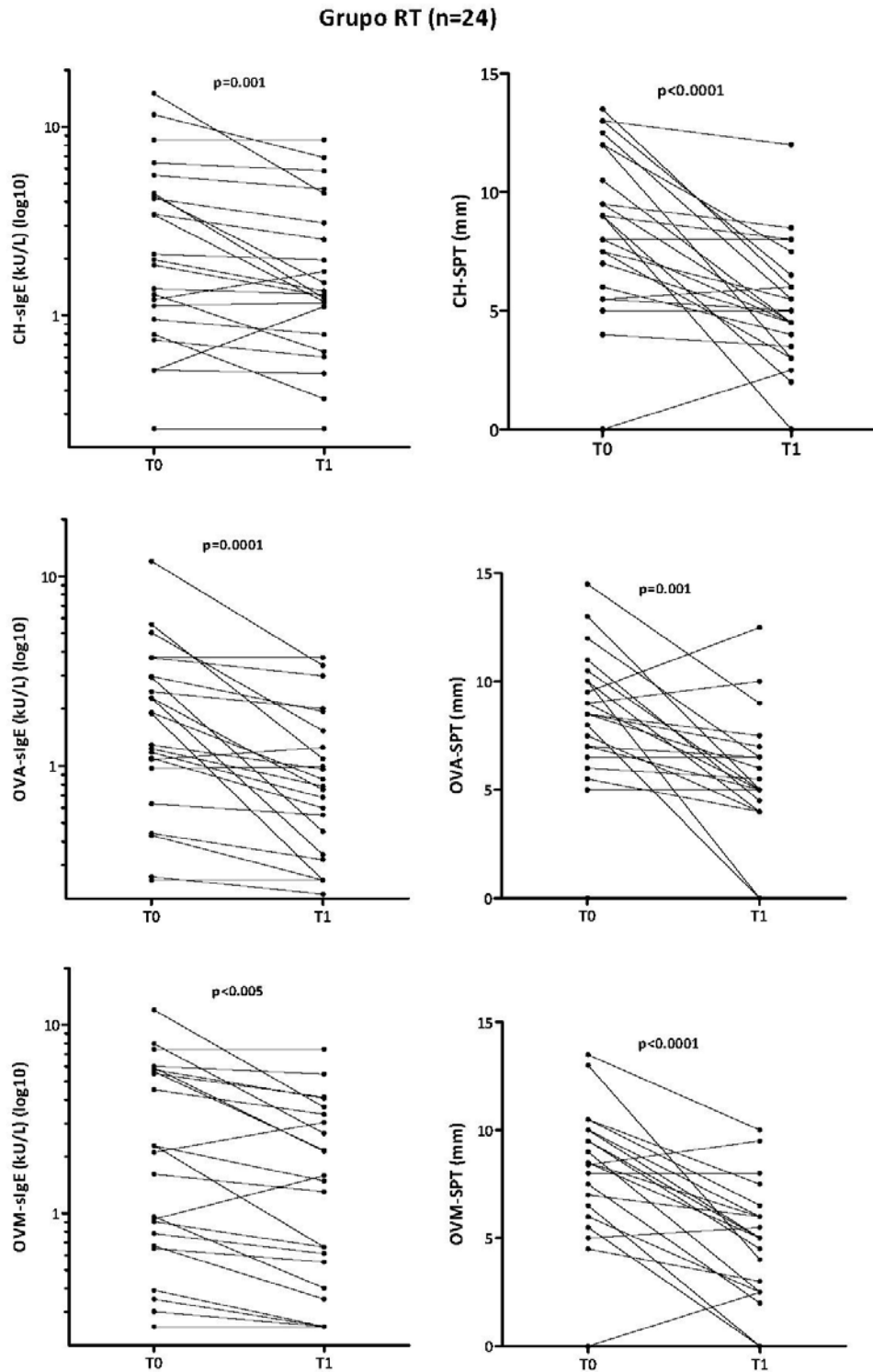


Fig. II.2.A. Evolución de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM entre T0 y T1 en el grupo de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT, n=24).

SPT y sIgE disponibles en 24 casos.

Grupo RT (n=24)

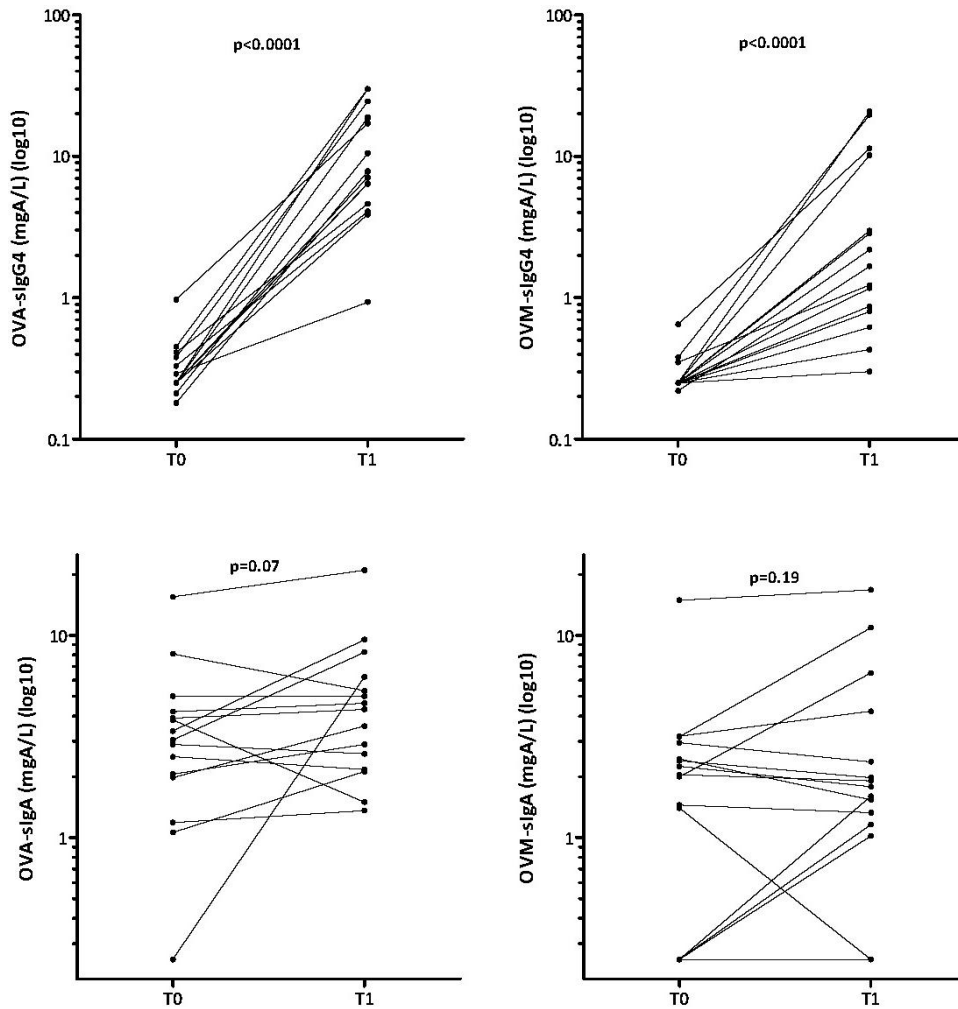


Fig. II.2.B. Evolución de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM entre T0 y T1 en el subgrupo de pacientes con reacciones transitorias (subgrupo RT, n=24).

sIgG4 y sIgA disponibles en 15 casos.

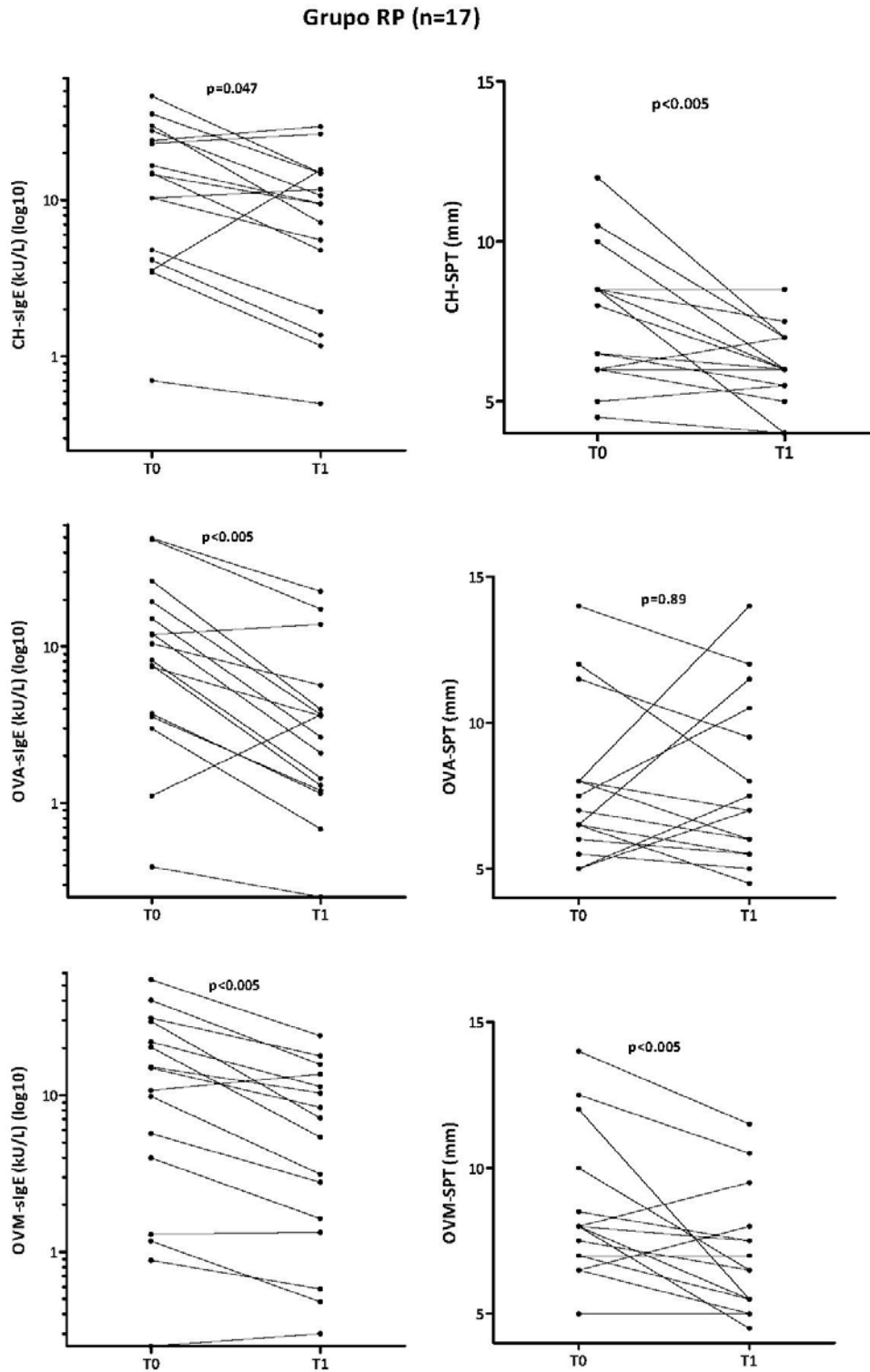


Fig. II.3.A. Evolución de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM entre T0 y T1 en el subgrupo de pacientes con reacciones persistentes (subgrupo RP, n=17).

SPT y sIgE disponibles en 16 casos.

Grupo RP (n=17)

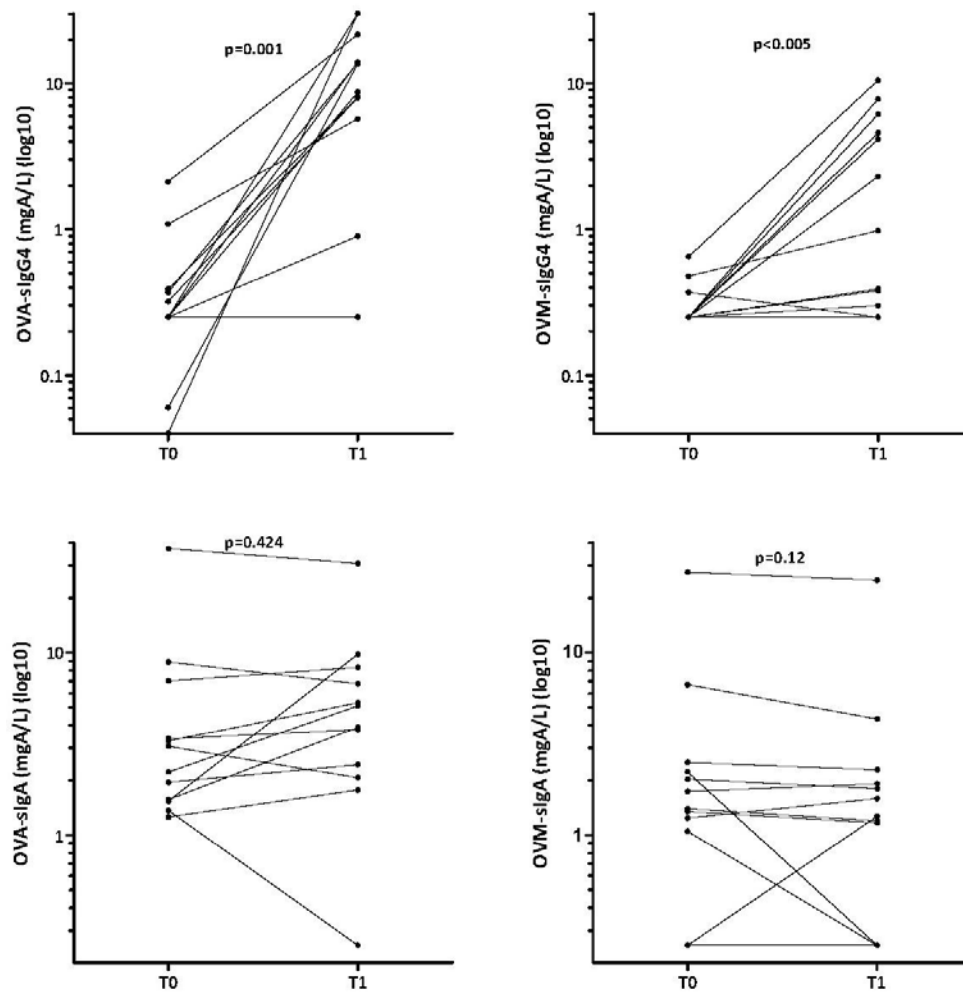


Fig. II.3.B. Evolución de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM entre T0 y T1 en el subgrupo de pacientes con reacciones persistentes (subgrupo RP, n=17).

sIgG4 y sIgA disponibles en 12 casos.

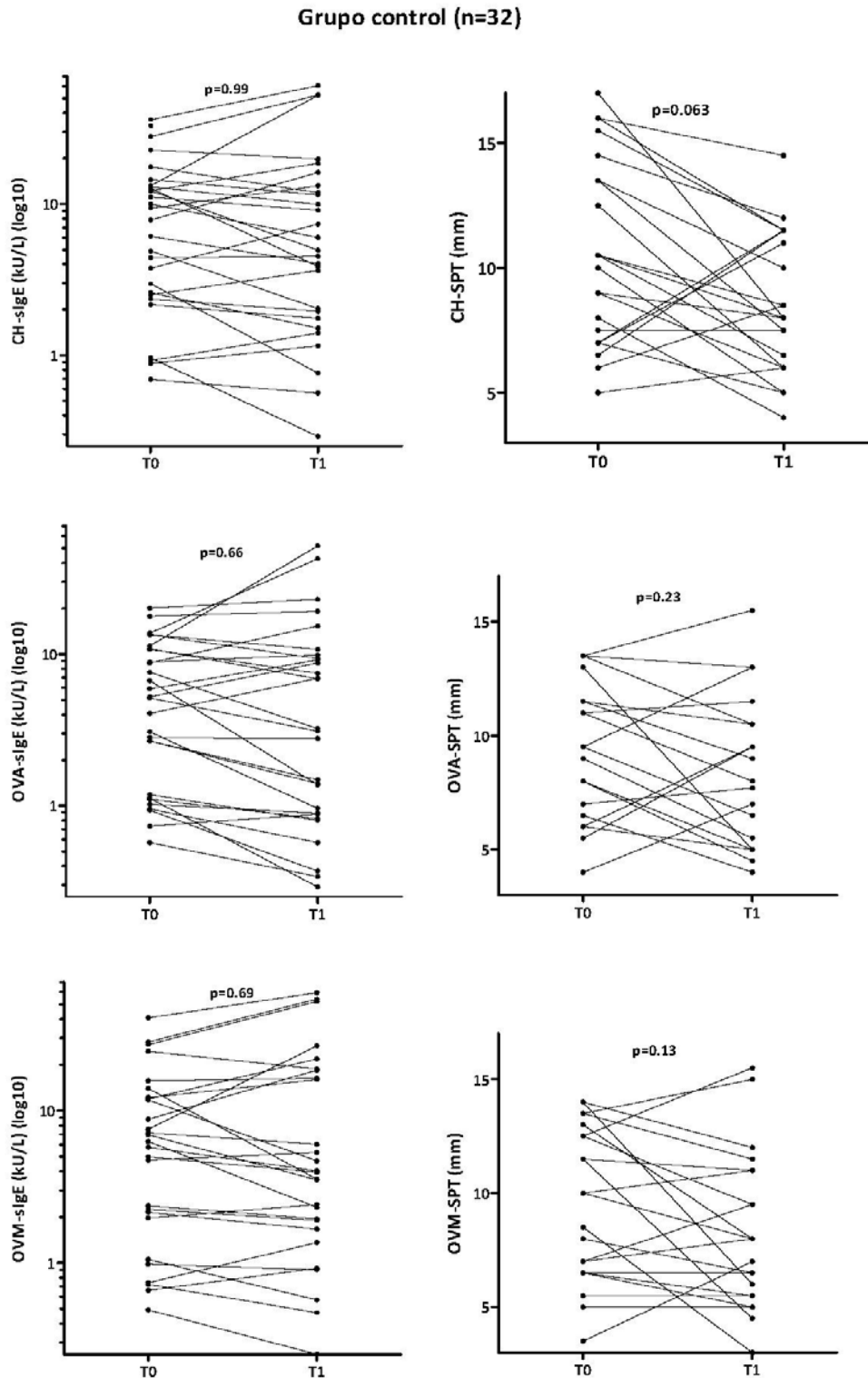


Fig. II.4.A. Evolución de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM entre T0 y T1 en el grupo control de niños alérgicos a huevo en dieta de exclusión (n=32).

SPT y sIgE disponibles en 32 casos.

Grupo control (n=32)

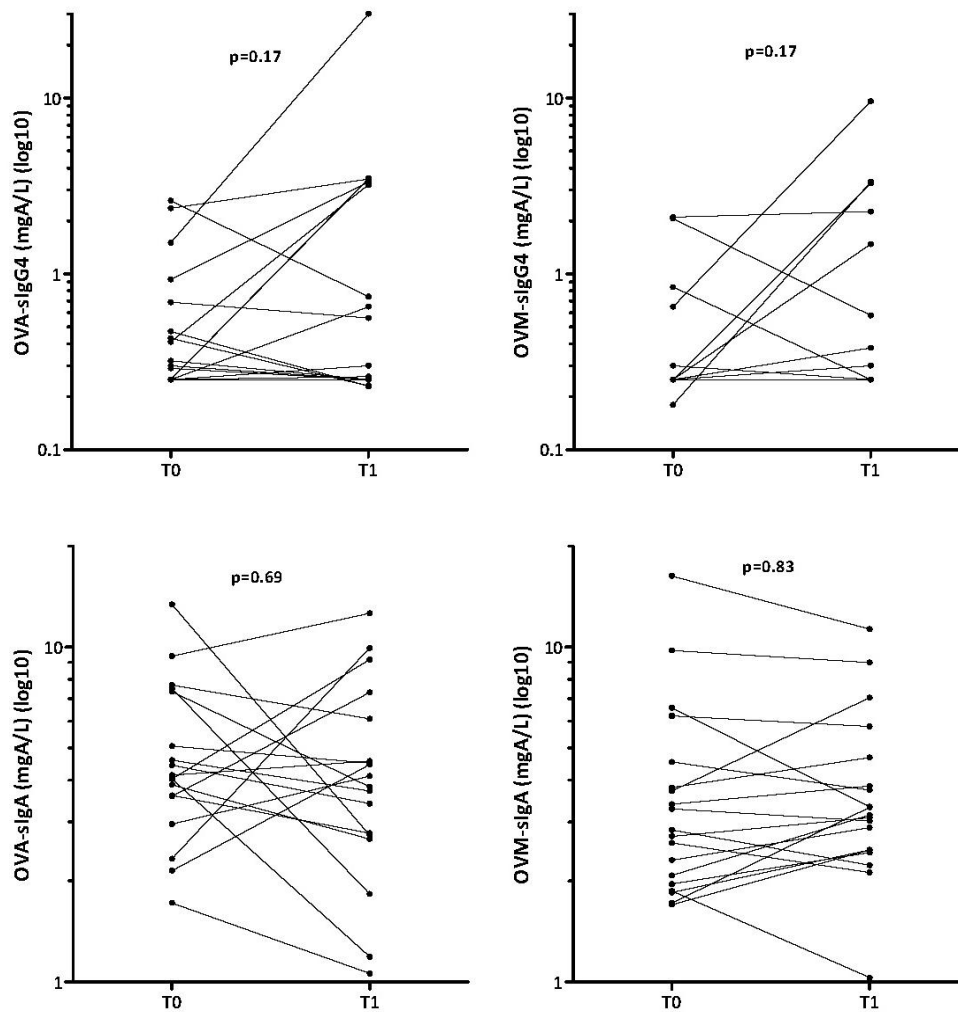


Fig. II.4.B. Evolución de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM entre T0 y T1 en el grupo control de niños alérgicos a huevo en dieta de exclusión (n=32).

sIgG4 y sIgA disponibles en 24 casos.

Tolerantes naturales (n=5)

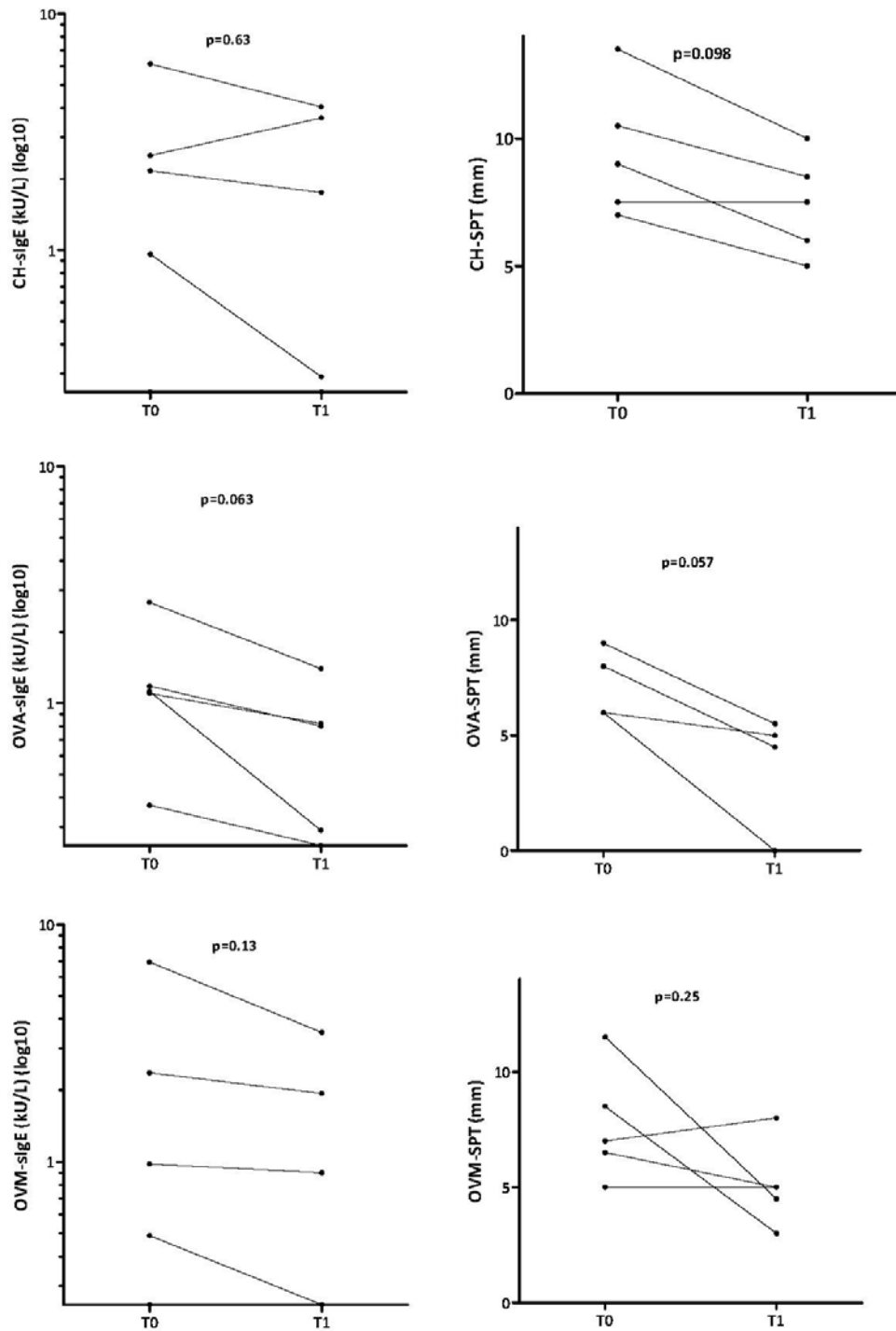


Fig. II.5.A. Evolución de SPT y sIgE a CH, OVA y OVM entre T0 y T1 en los controles alérgicos a huevo que desarrollan tolerancia natural entre T0 y T1 (n=5).

Tolerantes naturales (n=5)

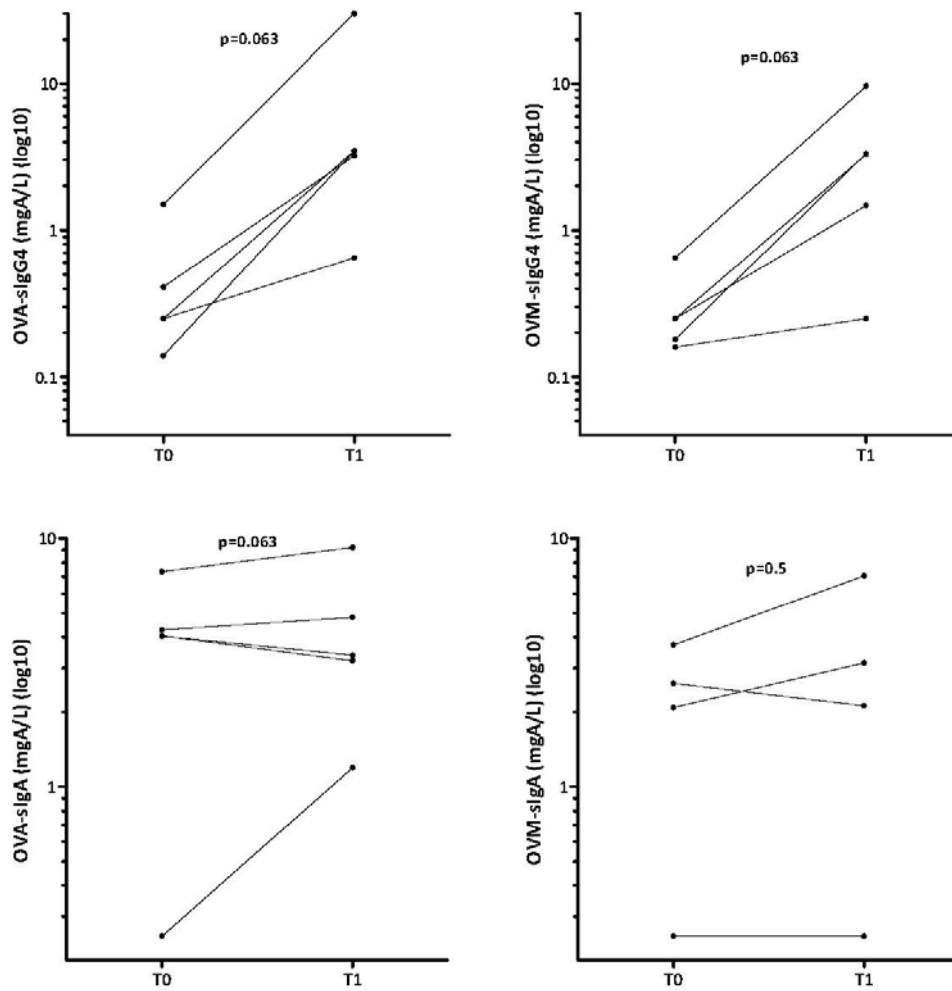


Fig. II.5.B. Evolución de sIgG4 y sIgA a OVA y OVM, entre T0 y T1 en los controles alérgicos a huevo que desarrollan tolerancia natural entre T0 y T1 (n=5).

**ANEXO III: FIGURAS SOBRE EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS
INMUNOLÓGICOS DURANTE INMUNOTERAPIA ORAL A LECHE DE VACA**

Muestra global (n=80)

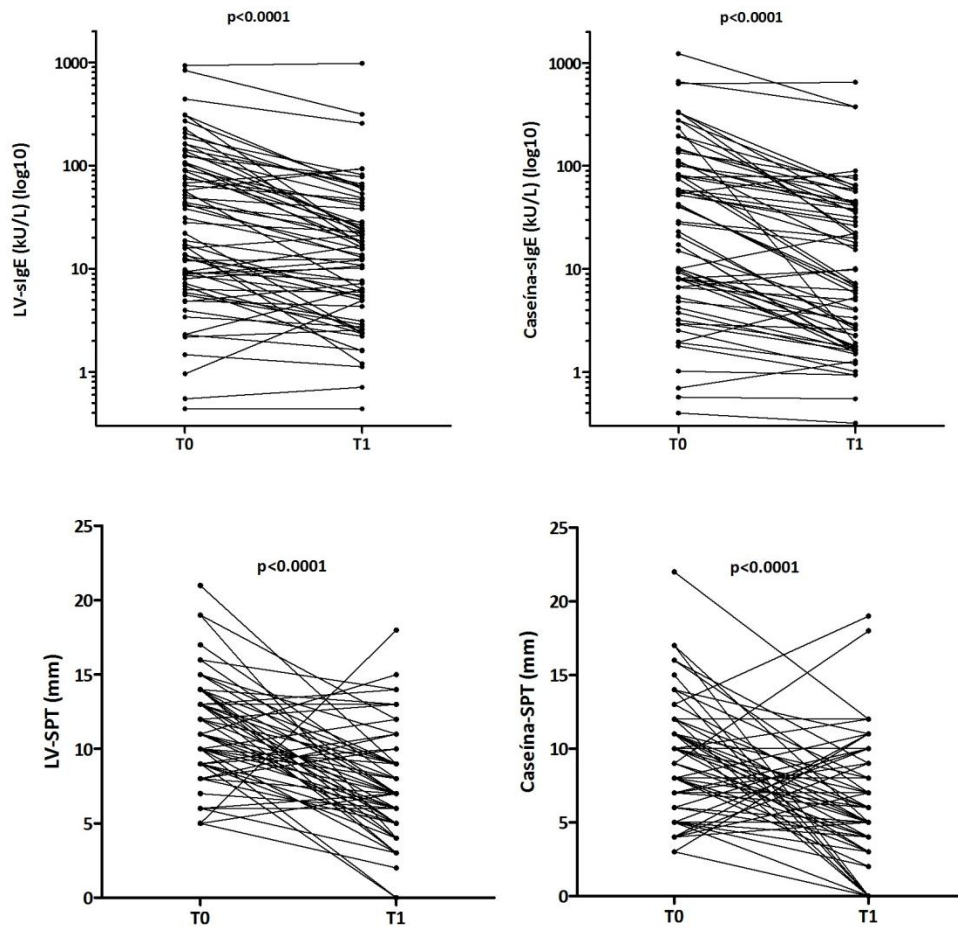


Fig. III.1. Evolución de SPT y sIgE a LV y caseína entre T0 (pre-ITO) y T1 (9-12 meses tras inicio de ITO) en la muestra global de pacientes en ITO a leche (n=80).

SPT disponible en 55 casos. sIgE disponible en 65 casos.

Grupo RT (n=60)

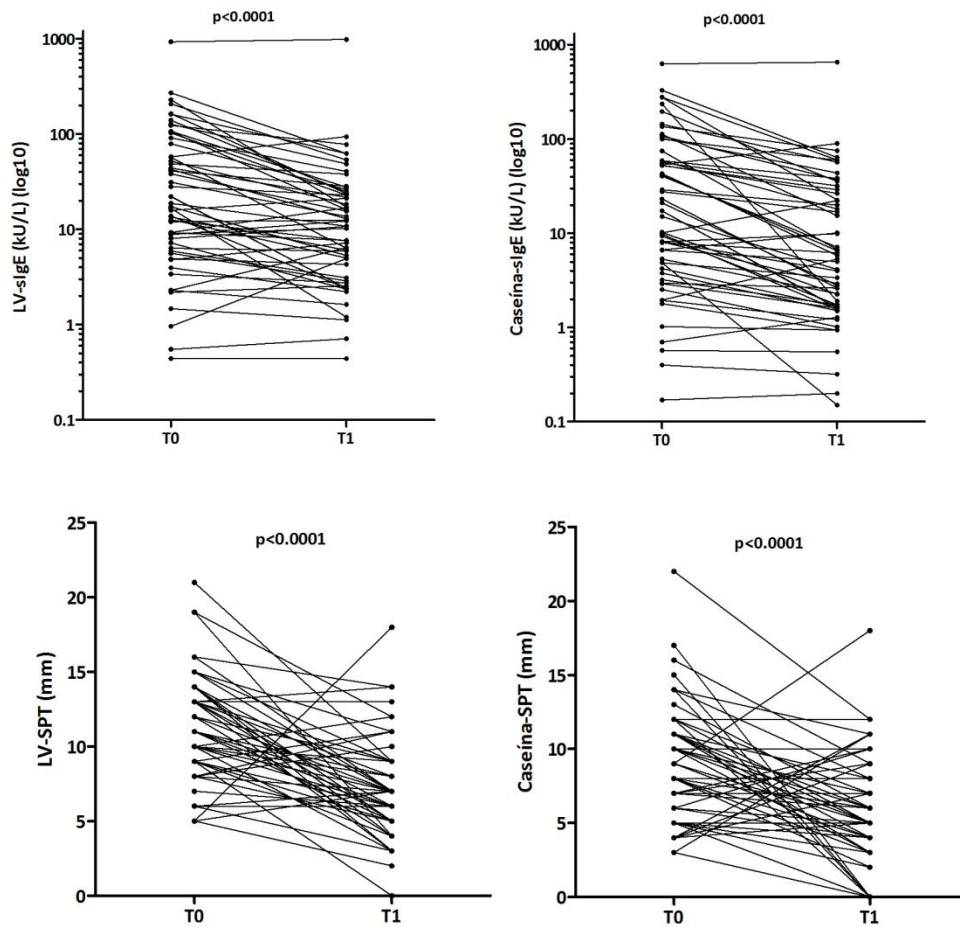


Fig. III.2. Evolución de SPT y IgE a LV y caseína entre T0 y T1 en el subgrupo de pacientes con reacciones transitorias (n=60).

SPT y IgE disponibles en 55 casos.

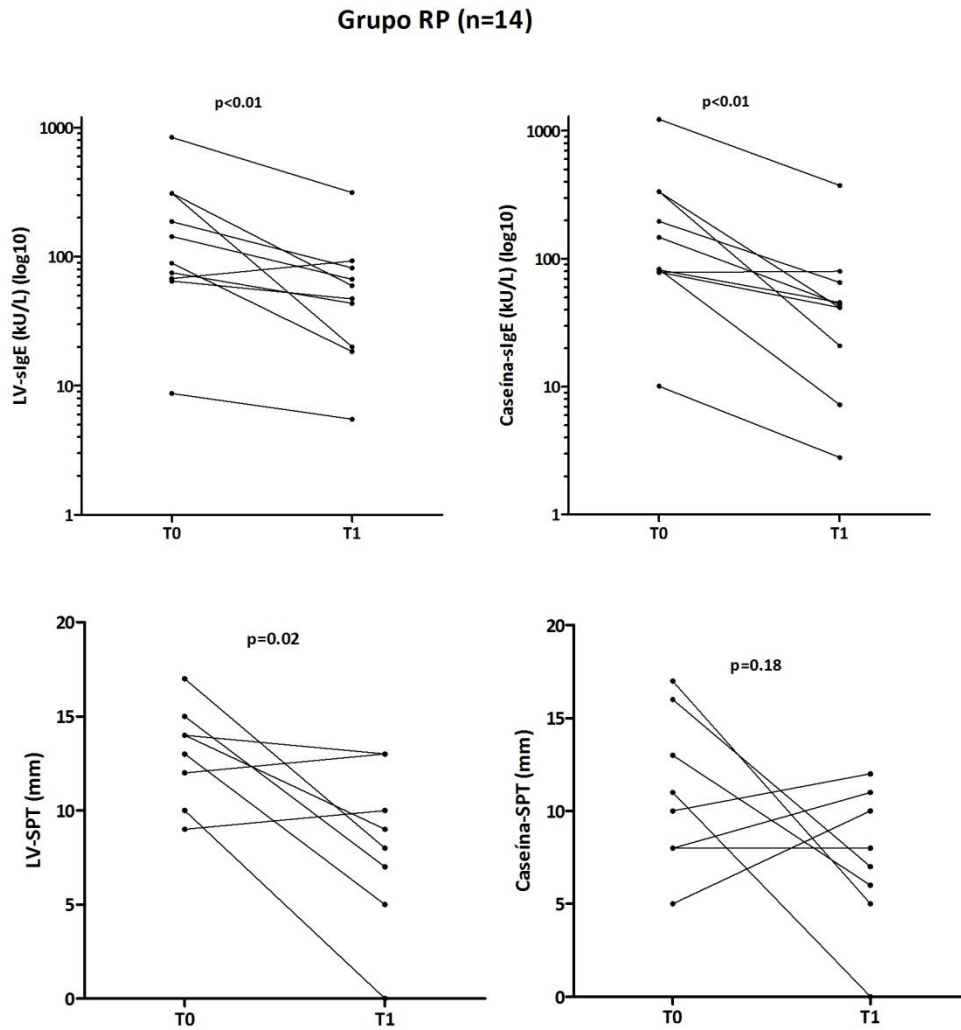


Fig. III.3. Evolución de SPT y sIgE a LV y caseína entre T0 y T1 en el subgrupo de pacientes con reacciones persistentes (n=14).

SPT disponible en 8 casos. sIgE disponible en 10 casos.

