

“Intervención precoz en niños con alergia a proteínas de huevo”

Dra. María Teresa Sobrevía¹, Dra. Silvia Karina Carrión², Dr. Luis Martínez Lostao³,
Dra. Mercedes Inda³, Dr. Gonzalo Gonzalez¹, Dr. Carlos Colás⁴.

1. *Unidad de Alergología Infantil. Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Zaragoza.*

2. *Unidad de Alergología. Hospital Santa Bárbara. Soria.*

3. *Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Zaragoza.*

4. *Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Zaragoza.*

Introducción

El huevo es el alimento con mayor densidad de nutrientes de entre los que habitualmente consumimos. Es especialmente rico en aminoácidos esenciales, ácidos grasos y algunos minerales y vitaminas necesarias en la dieta¹.

La alergia a proteínas de huevo es una de las alergias alimentarias más frecuentes en la infancia, con una prevalencia estimada entre 0,5% y 2,5% en lactantes y niños pequeños, aunque la sensibilización (medida por positividad en pruebas cutáneas o IgE específica) puede llegar hasta el 5%². En nuestro país, es la alergia alimentaria más frecuente en los niños menores de 14 años³.

La alergia a huevo tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, ya que está presente en nuestra dieta como ingrediente principal de numerosos platos y además puede estar oculto en muchos alimentos, sobre todo procesados. Esta condición, afecta de forma importante en las actividades sociales de las familias afectadas, además de vivir con el miedo a sufrir reacciones por ingestas accidentales⁴.

La evolución de la alergia alimentaria al huevo en el niño suele ser a la tolerancia espontánea. Diferentes estudios españoles concluyen que hasta el 50% de los niños la resuelven entre los 3-5 años de vida y entre un 64-74% a los 9 años⁵. Otros estudios presentan cifras de tolerancia más tardías, alrededor del 26% a los 8 años y del 68% a los 16 años, relacionando los casos de peor pronóstico con cifras de IgE específica frente a ovomucoide mayores a 50 kU/L⁶.

Anteriormente el tratamiento habitual era realizar una dieta estricta de huevo crudo, cocinado, y de todos los alimentos que podían contenerlo. Actualmente suele recomendarse, en los pacientes que lo toleran, la ingesta regular de huevo muy cocinado, ya que favorece la tolerancia en comparación con la evitación estricta⁷.

En las últimas décadas se han iniciado tratamientos de inmunoterapia oral (ITO) precoz con el objetivo de modular y cambiar la respuesta al exponerse al alérgeno. Los tratamientos de ITO precoz ayudan a anticipar la tolerancia mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familias de forma temprana, y son capaces de identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico ofreciendo una profilaxis frente a reacciones graves^{8,9}.

Hipótesis:

La inmunoterapia oral introducida de manera precoz produce cambios a nivel inmunológico, promoviendo un estado de desensibilización o tolerancia en los pacientes pediátricos alérgicos a proteínas del huevo

Objetivo general:

- Valorar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia oral con clara pasteurizada en pacientes menores de 36 meses alérgicos al huevo.

Objetivos específicos:

- Evaluar la adquisición de un estado de desensibilización o tolerancia tras la introducción de la inmunoterapia oral con clara pasteurizada en niños menores de 36 meses alérgicos al huevo, mediante la valoración de la ausencia de reacción tras la ingesta de este alimento al finalizar el tratamiento.
- Conocer los efectos inmunológicos en los diferentes tiempos de tratamiento, mediante la determinación de tests cutáneos (prick-test) y valores serológicos de IgE e IgG4 específicas frente al huevo y sus fracciones.

Metodología:

Diseño: Estudio observacional prospectivo analítico en el cual se valora la seguridad y eficacia de la pauta de inmunoterapia oral con clara de huevo pasteurizada, en niños menores de 36 meses alérgicos a las proteínas del huevo. Se lleva cabo en la Unidad de Alergia Infantil del Servicio de Alergología del Hospital Clínico Lozano Blesa.

Criterios de inclusión: Niños menores de 36 meses con alergia IgE mediada a huevo, diagnosticado mediante: antecedente de reacción inmediata (inferior a 1 hora) tras ingesta de huevo, positividad para IgE (>0,35 kU/L) y/o test cutáneos positivos a al menos a una de las fracciones del huevo: clara, yema, ovoalbúmina u ovomucoide y prueba de exposición oral controlada (PEOC) positiva con huevo duro. Los padres firman un consentimiento informado de tratamiento con inmunoterapia oral y un segundo consentimiento para ser incluidos en el estudio, que fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). La prueba de exposición oral controlada no se realizó en aquellos casos en los que había antecedente de reacción anafiláctica tras ingesta de

huevo duro en los últimos 3 meses con estudio positivo, o de más de dos reacciones inmediatas tras ingesta de menos de un cuarto de huevo duro en los últimos 3 meses, con estudio positivo.

Protocolo de Inmunoterapia Oral con clara pasteurizada: Se utiliza clara líquida pasteurizada de Huevos Guillén S.L., el cual contiene 11 g de proteína por cada 100 g de clara. Aproximadamente 30 ml equivale a un huevo natural.

El protocolo de inmunoterapia oral se realiza en 2 fases:

1. Fase de inducción: Consiste en administrar una dosis de clara pasteurizada (siempre mezclada con otro alimento) en el hospital, que si es bien tolerada, tendrá que repetirse en domicilio diariamente, durante una semana hasta la próxima visita. Si la dosis es bien tolerada en domicilio, se realiza el incremento de dosis en el hospital según marca el protocolo. Los niños cuando alcanzan la cantidad de 30 ml, son sometidos a una prueba de exposición oral con huevo crudo natural para verificar desensibilización total.
2. Fase de mantenimiento: todos los pacientes tendrán que ingerir la dosis total (30 ml) a días alternos durante 15 días. A partir de entonces, los pacientes deberán tomar al menos 1 huevo 3 veces por semana, hasta la próxima visita que se realizará a los 6 meses.

Semana	Dilución	Dosis en ml	Dosis en mg de proteína
1ª semana	1/1	0,1	11
2ª semana	1/1	0,2	22
3ª semana	1/1	0,4	44
4ª semana	1/1	0,7	77
5ª semana	1/1	1	110
6ª semana	1/1	1,3	143
7ª semana	1/1	2	220
8ª semana	1/1	2,5	275
9ª semana	1/1	3,2	352
10ª semana	1/1	4	440
11ª semana	1/1	5	550
12ª semana	1/1	6,2	682
13ª semana	1/1	8	880
14ª semana	1/1	11	1210
15ª semana	1/1	15	1650
16ª semana	1/1	22	2475
17ª semana	1/1	30	3300

Figura 1: protocolo utilizado de inmunoterapia oral con clara pasteurizada. Fuente: ITO clara cruda pasteurizada SEICAP modificada.

Resultados:

Se disponen en la actualidad de 31 pacientes reclutados, que han cumplido los criterios de inclusión, de los cuales 22 pacientes ya la han finalizado todas las fases del estudio (Figura 2).



Figura 2: pacientes incluidos en el estudio.

La mediana de la edad al diagnóstico es de 11 meses. Un total de 14 (45,16%) pacientes son niños y 17 (54,83%) son niñas. El 48,38% (15 pacientes) presentan antecedentes familiares de atopia, 11 (35,48%) pacientes han presentado antecedentes de alergia a otros alimentos y 8 (25,8%) pacientes han presentado o presentan sensibilización a leche. El 48,38% (15 pacientes) tienen antecedentes de dermatitis atópica (la mayor parte leves, 3 leves-moderados) y 9 (29%) pacientes se han diagnosticado de sibilantes recurrentes.

La edad media de presentación del primer síntoma es de 11 meses (DE: 2,46). Con respecto a los síntomas que motivaron la consulta, 15 (48,38%) pacientes presentaron síntomas cutáneos (lesiones peribuccales, angioedema y/o urticaria), 4 (12,9%) síntomas digestivos (vómitos) y 12 (38,70%) anafilaxia. La edad media de los pacientes al inicio de la ITO son 17 meses.

En el curso de la fase de inducción, 23 pacientes (82,14%) (mediana 2,4) presentaron reacciones adversas. Del conjunto total de reacciones presentadas por todo el grupo, 68 (75,5%) fueron cutáneas leves, 20 (22,2%) vómitos, 1 (1,1%) empeoramiento de su dermatitis atópica y 1 (1,1%) deposiciones blandas. No se ha observado ninguna anafilaxia hasta el momento.

Con respecto a las pruebas cutáneas, tras la fase de inducción se ha podido observar un importante descenso, estadísticamente significativo del tamaño de pápula de los test cutáneos (prick-test) al comparar con los realizados antes del inicio del tratamiento. En 10 pacientes (35,7%) llegan a negativizar todas ellas tras la fase de inducción. Durante la fase de mantenimiento, en la revisión a los 6 meses tras finalizar la inducción, presentan pruebas negativas 15 de los 22 pacientes (68,18%).

Las pruebas in vitro, tanto IgE específica y ratio IgE específica/IgE total de cada una de las fracciones del huevo, también presentan descenso en los niveles de forma significativa. En los estudios de IgG4 específica, se observa una elevación más marcada en la segunda determinación (tras finalización de ITO), con un ligero descenso en la tercera determinación (6 meses tras fase de inducción). (Véanse Figuras 3-6)

El cumplimiento de la fase de mantenimiento reportado por los padres de los pacientes que han finalizado el estudio a los 6 meses, ha sido satisfactoria (92,8% de los pacientes que han finalizado todo el estudio). Dos pacientes de 28 toman rebozados, bizcocho, horneados y pequeñas cantidades de huevo, pero rechazan la ingesta de un huevo entero como hace el resto.

Tres pacientes (10,71%) han presentado reacciones cutáneas puntuales, leves y autolimitadas durante esta fase, que no ha impedido que sigan con la ingesta de huevo en todas sus presentaciones, posteriormente.

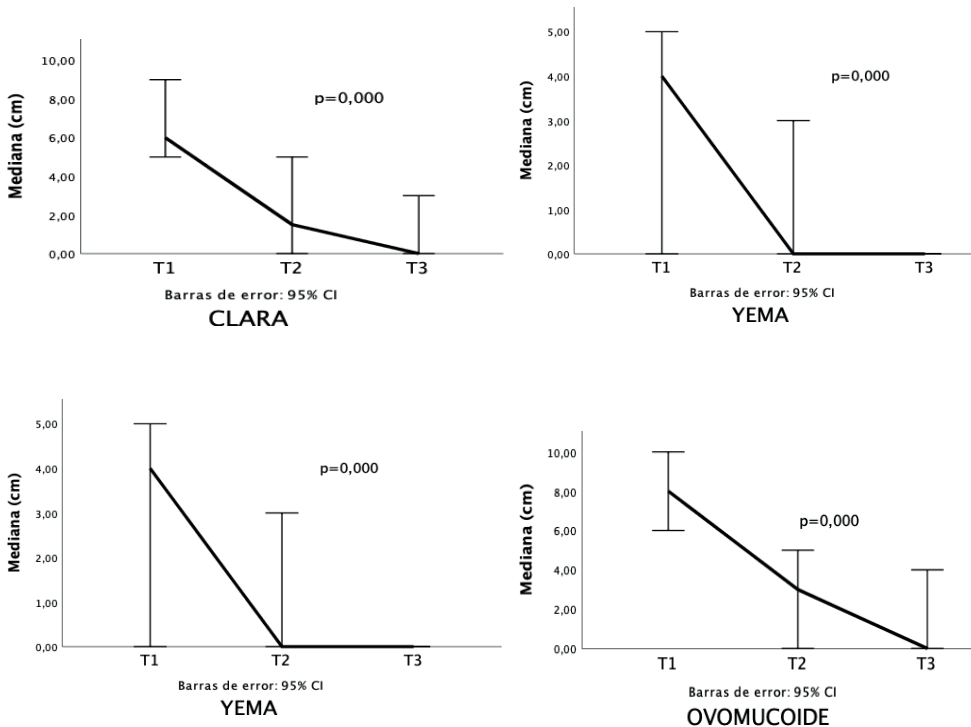


Figura 3: Tamaño de pápula (diámetro en mm).

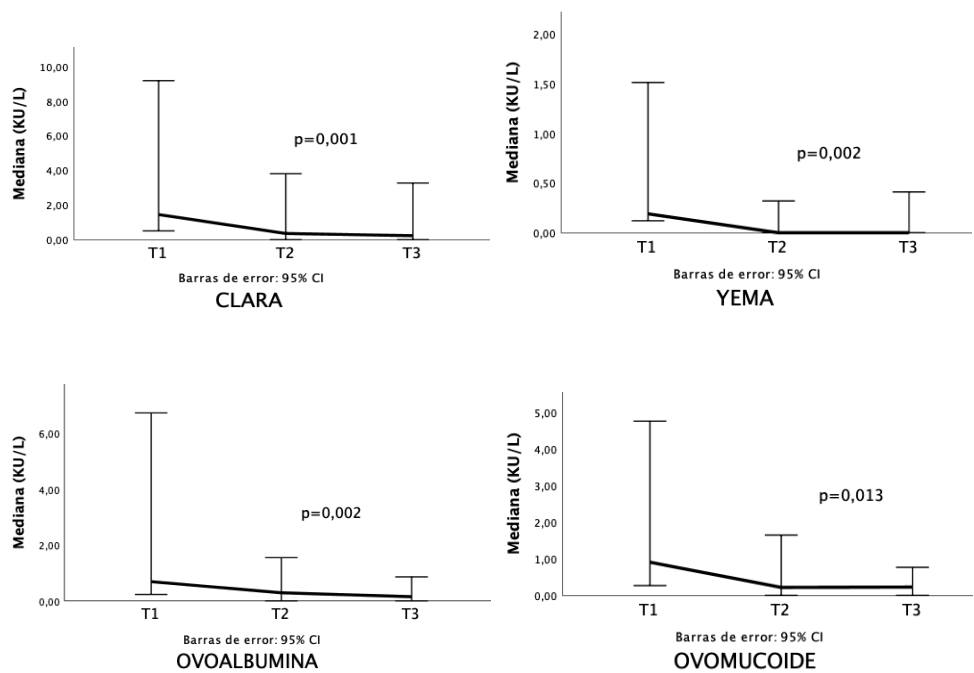


Figura 4: IgE específica (kU/L).

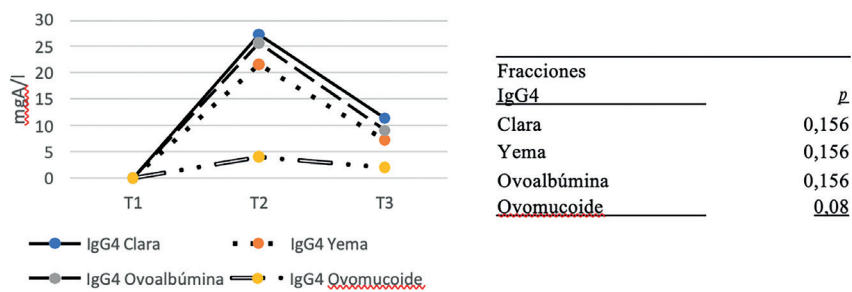


Figura 5: Determinación de IgG4.

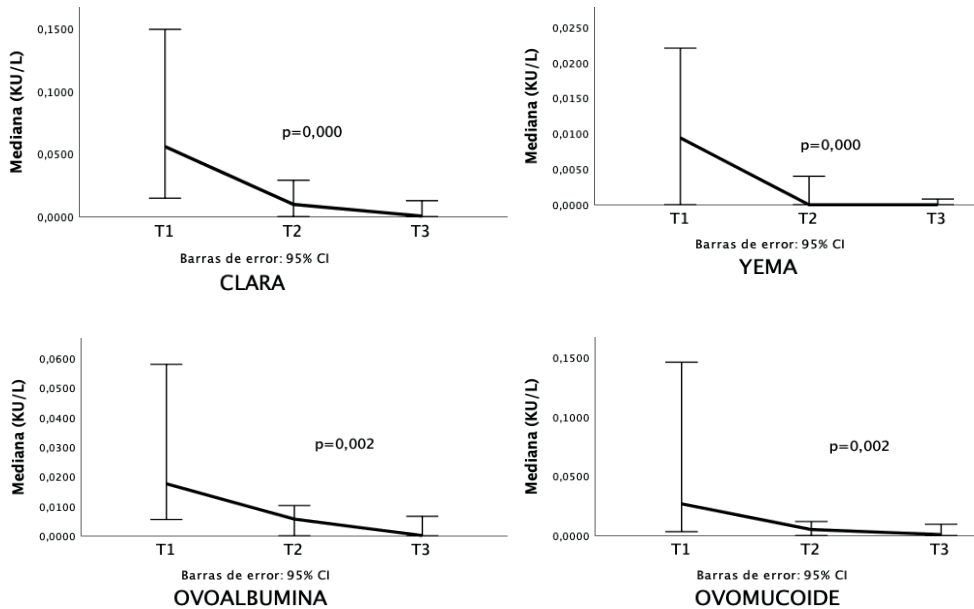


Figura 6: Ratio IgE específica/IgE total (kU/L).

Conclusiones:

- La ITO al huevo es un tratamiento prometedor modificador del curso de la alergia a este alimento.
- Nuestro estudio muestra la capacidad de la ITO para inducir la desensibilización al huevo.
- La ITO no está libre de riesgos, pero la mayoría de nuestros pacientes experimentan reacciones adversas leves. En ningún paciente hemos precisado tratamiento con adrenalina.
- Los cambios inmunológicos resultantes de la ITO de huevo incluyen una disminución en los tamaños de la pápula de las pruebas cutáneas, de los niveles de IgE y del ratio IgE específica/IgE total, así como el aumento temprano de la IgG4.
- A los 6 meses de finalizar la fase de inducción, el 68,18% de los pacientes presentan todas las pruebas cutáneas frente a huevo y fracciones negativas.
- Se requieren más estudios para demostrar la utilidad y eficacia de la inmunoterapia precoz.



Bibliografía

1. Instituto de estudios del huevo. <https://www.institutohuevo.com/>
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638-46. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026. Epub 2007 Jul 12. PMID: 17628647.
3. Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:61-8. PMID: 19530421.
4. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Mar;96(3):415-21. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60908-8. PMID: 16597075.
5. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, Nevot S, Plaza AM; Food Allergy Committee of SEICAP. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Sep-Oct;41(5):320-36. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.005. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23830306.
6. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1413-7. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.040. PMID: 18073126.
7. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):977-983.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.007. Epub 2008 Oct 11. PMID: 18851876.
8. Berti I, Badina L, Cozzi G, Giangreco M, Bibalo C, Ronfani L, Barbi E, Ventura A, Longo G. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug;30(5):572-574. doi: 10.1111/pai.13057. Epub 2019 May 3. PMID: 30950113.
9. Boné Calvo J, Clavero Adell M, Guallar Abadía I, Laliena Aznar S, Sancho Rodríguez ML, Claver Monzón A, Aliaga Mazas Y. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatr*. 2021 Jan;180(1):291-294. doi: 10.1007/s00431-020-03731-3. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32653937.