

Estudio de los niveles de IgE específica y de IgG4 respecto a la adquisición de tolerancia en pacientes alérgicos al huevo.



Jiménez Martín A.P.¹, Torres Borrego J.², Cañete Estrada R.³
¹Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. H.U. Reina Sofía ²Unidad de Neumología y Alergias Pediátricas. H.U. Reina Sofía. ³Unidad de Endocrinología Pediátrica. H.U. Reina Sofía.
Dir. Corresp.: apjimenezmartin@hotmail.com

Resumen: **Antecedentes:** La alergia al huevo es la causa más frecuente de alergia alimentaria en niños menores de 5 años, con una prevalencia de 0,5-2,5 %. En general tiene buen pronóstico, y en la mayoría de casos se logra la tolerancia en los primeros años de vida en niños pequeños tras seguir una dieta de exclusión del alimento. Como alternativa puede plantearse la inmunoterapia oral (ITO) o inducción de tolerancia.

Objetivo: Analizar los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de los pacientes incluidos en el programa de inducción de tolerancia al huevo.

Métodos: Estudio retrospectivo en niños alérgicos a las proteínas del huevo, incluidos desde Diciembre de 2011 hasta Agosto de 2013. Se compararon los valores de IgE e IgG4 específicas frente a proteínas del huevo antes y después de la ITO. Se dividieron en: grupo A, tolerancia al huevo cocido; grupo B, con tolerancia parcial y grupo C, no tolerancia .

Resultados: 33 pacientes, 60,6% varones. Media de edad al diagnóstico 14,15 meses (\pm 8,89). 84,8 % asociaban dermatitis atópica y 42,4% alergia a las proteínas de leche de vaca.

Durante la ITO, 81,8% y 75,85% presentaron síntomas digestivos y cutáneos respectivamente. Al finalizar, se clasificaron 65,6% en el grupo A; 21,9% B y 12,5% C.

Los valores medios de IgE frente a ovomucoide fueron mayores en los grupos B y C tanto antes como después de la ITO, en comparación con el A, aunque sin significación estadística. Se encontró una disminución significativa de los valores de IgE frente a clara, ovomucoide y ovoalbúmina tras la ITO en el grupo A y en valores de OVM en grupo B. No se encontró correlación entre las IgE e IgG4 frente a ovomucoide y ovoalbúmina.

Conclusiones: Encontramos diferencias (aunque sin significación estadística) en los niveles de IgE específica frente a proteínas de huevo en función de la tolerancia y la presencia de reacciones durante la ITO.

Palabras clave: alergia, huevo, desensibilización, inmunoglobulina.

EGG PROTEIN ALLERGY: Inducement to tolerance.

Abstract: **Background:** Egg allergy is the most common cause of food allergy in children under the age of 5, with a prevalence of 0.5-2.5%. In general, its prognosis is good; since in most cases tolerance is achieved within the early life in young children after following a exclusion diet. Alternatively, oral immunotherapy (OIT) or tolerance induction may be contemplated.

Objective: To analyze the epidemiological, clinical and analytical data of the patients included in the egg tolerance induction program.

Patients and methods: Retrospective study in children diagnosed with egg protein allergy, included in the OIT program from December 2011 to August 2013. The values of egg protein-specific Ig E and IgG4 were compared before and after OIT. They were divided into: group A, boiled egg tolerance; group B, partial; and group C, no tolerance.

Results: 33 patients, 60.6% male. Mean age at diagnosis 14.15 months (\pm 8.89). Atopic dermatitis associated in 84.8% of the patients while cow milk protein allergy in 42.4%.

During the OIT, 81.8% and 75.85% of the children showed gastrointestinal and cutaneous symptoms, respectively. After the procedure, 65.6% belonged to group A; 21.9% B and 12.5% to C.

The mean values of OVM-specific Ig E were higher for group B and C both before and after OIT, as compared with A, although with no statistical significance. A significant decrease of egg white, OVM and OVA-specific Ig E values was found in the case of group A and OVM values in group B after OIT. No correlation was found between OVM and OVA-specific Ig E and Ig G4 values.

Conclusions: The levels of egg protein-specific Ig E are not predictors of tolerance and severity of the reaction during OIT.

Keywords: allergy, egg, desensitization, immunoglobulin.

Recibido: 10-12-2013 Aceptado: 04-03-2014

Vox Paediatrica 2014; XXI(1):16-21

Introducción

En las últimas décadas asistimos a un aumento de las enfermedades alérgicas en general, y de la alergia a alimentos en particular, que constituye la causa más frecuente de anafilaxia en niños⁽¹⁾. En nuestro medio, en el niño pequeño, la alergia alimentaria al huevo es la más común seguida de la alergia a proteínas de la leche de vaca y los pescados.

La alergia a proteínas alimentarias se desarrolla en la mayoría de casos en la primera infancia, produciéndose una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE que en la mayoría de los casos cursa con manifestaciones cutáneas (*urticaria y/o angioedema*) en las dos primeras horas tras la toma del alimento. En algunos casos puede producirse una reacción anafiláctica, con síntomas digestivos inmediatos (*vómitos*), respiratorios, cardiovasculares y/o neurológicos.

Hay que distinguir estas reacciones de los cuadros de intolerancia digestiva no mediados inmunológicamente, en los que se producen vómitos y/o diarreas de forma tardía (*más de 2 horas tras la ingesta*), y de otros procesos de hipersensibilidad como la esofagitis o la enterocolitis eosinofílica, cuya fisiopatología no es conocida totalmente.

La alergia al huevo suele aparecer antes de los dos años de vida y en general tiene buen pronóstico, porque en la mayoría de casos desaparece en los primeros años de vida^(2,3), resolviéndose el 50% a la edad de 3 años y el 66% con 5 años, aunque hay estudios recientes, que sugieren una duración más larga de la alergia⁽⁴⁾, estando relacionado con los niveles de Ig E específica al huevo, con persistencia de la alergia cuando hay mayores niveles de OVM. Tiene una prevalencia de 0,5-2,5 % en niños pequeños⁽⁵⁻⁸⁾.

La clara de huevo contiene más de 20 glicoproteínas diferentes. Los principales alérgenos son: Ovomucoide (*Gal d 1, OVM*), ovoalbúmina (*Gal d 2, OVA*), ovotransferrina /conalbúmina (*Gal d 3*) y lisozima (*Gal d 4*).

La historia clínica es fundamental para el diagnóstico de alergia al huevo. Ante la sospecha diagnóstica se debe determinar si existe sensibilización mediante pruebas in vivo (*prick test*) e in vitro (*Ig E séricas específicas*). Posteriormente, para confirmar una alergia clínica a los alimentos, se realiza la prueba de provocación oral controlada.

Las pruebas cutáneas en los niños con dermatitis atópica (*DA*) y alergia al huevo muestran una buena sensibilidad y alto valor predictivo negativo, pero poca especificidad. Como consecuencia de ello, una prueba negativa excluye una alergia al huevo Ig E mediada, mientras que un resultado positivo no predice la reactividad clínica con precisión⁽⁹⁾.

Se ha intentado establecer unos valores de corte de Ig E específica frente a clara que permitan predecir el resultado de la provocación oral.

Las mediciones de IgG y las proporciones de IgE/IgG4 han demostrado ser útiles en el seguimiento del desarrollo de la tolerancia^(10,11).

La prueba de provocación oral controlada debe ser realizada en medio hospitalario por enfermeras y pediatras experimentados en detectar y tratar reacciones alérgicas potencialmente graves. Esta prueba está contraindicada en aquellos pacientes que previamente han presentado un cuadro de anafilaxia.

Hasta hace poco, el único tratamiento posible en la alergia al huevo era realizar una dieta de eliminación del huevo y derivados, esto es complicado debido a que es utilizado en muchos alimentos procesados y difíciles de evitar, lo que conlleva un riesgo elevado de reacción por ingestión inadvertida, que genera situaciones de angustia que afectan a la calidad de vida de los niños alérgicos y sus familias⁽¹²⁾. Desde hace unos años se ha extendido el tratamiento mediante inmunoterapia oral (**ITO**), que consigue inducir la tolerancia clínica al huevo en una gran mayoría de niños alérgicos⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El objetivo del trabajo es aportar la experiencia del programa de inducción de tolerancia al huevo del Hospital Universitario Reina Sofía, analizando y comparando los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de los pacientes alérgicos al huevo, antes de iniciar la ITO y tras finalizarla.

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo en 33 niños diagnosticados de alergia al huevo (*con pruebas cutáneas y/o Ig E específicas y/o provocación oral controlada positivas*) en los cuales se realizó **ITO** entre diciembre 2011 y Agosto 2013 en la Unidad de Neumología y Alergia Pediátricas del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Se excluyeron aquellos pacientes que en el momento de recogida de los datos no habían finalizado el programa de **ITO**.

El procedimiento consiste en administrar albúmina en polvo deshidratada y pasteurizada, alicuotada y envasada por el servicio de Farmacia en diferentes dosis, e ir incrementándose progresivamente hasta llegar a la dosis equivalente de la ingesta oral diaria habitual. El esquema estándar sería 5, 10, 25, 50, 100, 225, 450, 900, 1800, 3600 mg y luego provocación con huevo cocinado, en forma de clara cocida o tortilla muy hecha. En algunos pacientes se usaron dosis intermedias debido a tener reacciones que aconsejaban subidas más graduales (675, 2250 mg) La duración prevista es de unas 12-14 semanas. Posteriormente en domicilio, indicar que introduzcan bizcochos-magdalenas, tortillas menos hechas, revueltos y finalmente mayonesa y merengue.

Previa explicación del procedimiento y firma de consentimiento informado se inició procedimiento, con la administración de antihistamínico de forma indefinida hasta ver evolución. Se recogieron datos de la historia clínica y de las pruebas complementarias realiza-

das: determinación de Ig E total y de Ig E específicas a la clara de huevo, OVM y OVA, así como la Ig G4 a ovomucoide y ovoalbúmina, antes y después de la finalización de ITO de los pacientes con o sin tolerancia.

Se analizaron los resultados en función de tres subgrupos tras ITO: grupo A, niños con buena tolerancia al huevo cocido; grupo B, con tolerancia parcial (*pacientes que toleran alimentos que llevan huevo como los rebozados, repostaría..., sin tolerar el huevo duro ni tortilla*) y grupo C, no tolerancia.

Inicialmente se realizó un estudio estadístico descriptivo para cada variable considerada. Los resultados de las variables cuantitativas se presentan en medias y desviaciones estándar (*media ± DS*).

Para la comparación de medias de los 3 grupos, se hizo con la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, porque previamente tras la prueba de normalidad Shapiro Wilk, no hubo ningún valor que siguiese una distribución normal.

En la siguiente fase del estudio (*antes-después del procedimiento*), se ejecutaron la comparación en los 3 grupos:

-Grupo A y B: Los valores que no tenían una distribución normal, se les aplicó la prueba T de Wilcoxon.

-Grupo C: Ig E total e Ig E específica OVM, mantuvieron una distribución normal, por lo que se aplicó la prueba T de Student para datos apareados y en la Ig E específica OVA y clara al no seguir distribución normal, la prueba T de Wilcoxon.

Se consideró como diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$, con un nivel de confianza del 95%.

Por último, se estudió la correlación entre variables cuantitativas después de la finalización de la ITO. Las variables utilizadas son las inmunoglobulinas específicas OVA y OVM, así como las Ig G4 a OVA y OVM. Al tener menos de 30 datos por faltantes, se demostró la normalidad de las variables. Al no seguir una distribución normal, se calculó el coeficiente por rangos de Spearman. Además, se comprobó la relación entre la duración de la ITO e Ig específicas previas a la desensibilización, realizando la correlación de Pearson.

El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS versión 17.

Resultados

33 pacientes, 20 varones (60,6%) y 13 mujeres (39,4%), con edad al inicio de la ITO de $88,97 \pm 33,3$ meses. La media de edad al diagnóstico fue de 14,15 meses ($\pm 8,89$).

27,3% presentaban dermatitis atópica y alergia a otros alimentos y el 39,4% lo anterior asociado a rinitis o asma, siendo la alergia alimentaria que se asocia más frecuentemente la alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV), con un 42,4% y de todos los pacientes, un 84,8% tienen DA de forma aislada.

57,6% de los niños tienen al menos un progenitor con antecedentes de atopia y un 18% estaban expuestos al humo del tabaco.

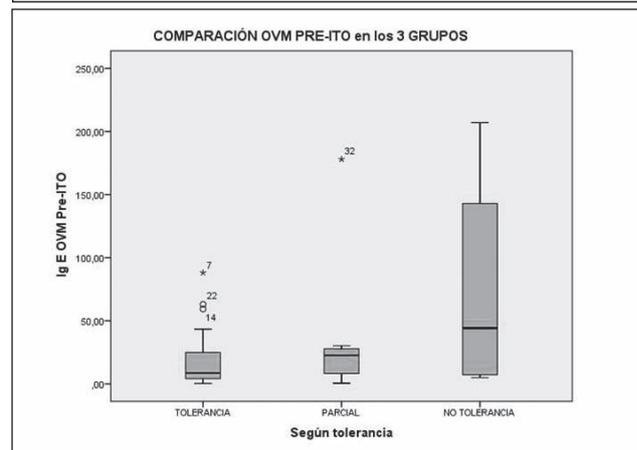
Programa ITO: Durante la inducción de tolerancia, 81,8% y 75,85% de los niños presentaron síntomas digestivos y cutáneos, respectivamente. El síntoma cutáneo más frecuente es la urticaria generalizada junto a lesiones cutáneas en zona perioral (54,6%) y el digestivo, el vómito con un 42,4%.

Finalizado el procedimiento, los pacientes se dividieron en tres subgrupos en función de la tolerancia adquirida: A) con tolerancia al huevo cocido (65,6%); B) con tolerancia parcial (21,9%) y C) no tolerancia (12,5%), con una duración en semanas de 13,64 ($\pm 6,44$), 18,14 ($\pm 9,96$) y 12,25 ($\pm 7,8$), respectivamente.

No se hallaron diferencias en los niveles séricos medios de Ig E total e Ig E específicas a las proteínas del huevo entre los 3 grupos.

El grupo C (*no tolerantes*) y grupo B (*tolerancia parcial*) mostraron niveles medios de IgE frente a OVM mayores antes y después de la ITO que el grupo de los pacientes que toleran (*grupo A*), aunque sin significación estadística (**figura 1**). Existió una disminución en los valores de IgE específica frente a OVM al final del programa en los 3 grupos. Los que toleraron tenían una edad media menor de inicio de la ITO (80,86 meses $\pm 28,57$), que los otros dos grupos: grupo B (102,14 $\pm 44,31$) y grupo C (106,75 $\pm 34,07$) (**Figura 2**).

Figura 1: Comparación de los valores de IgE ovomucoide (OVM) pre-immunoterapia oral (pre-ITO) en los 3 grupos.



Se encontró un descenso significativo de los valores de Ig E específica frente a clara de huevo, OVM y OVA tras la ITO en el grupo de pacientes que toleran. Sin embargo, no hubo diferencias en la Ig E total. En los otros dos grupos, no se hallaron diferencias, salvo en el grupo de tolerancia parcial, en el que los niveles de OVM si se han encontrado diferencias significativas (**Tabla I, figura 3**).

Figura 2: Edad inicio de la inmunoterapia oral (ITO) en los 3 grupos.

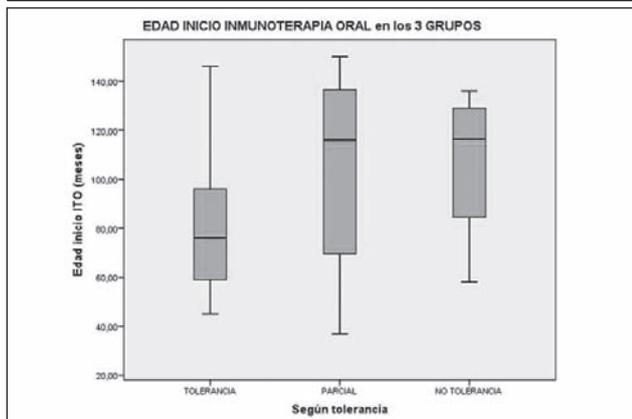
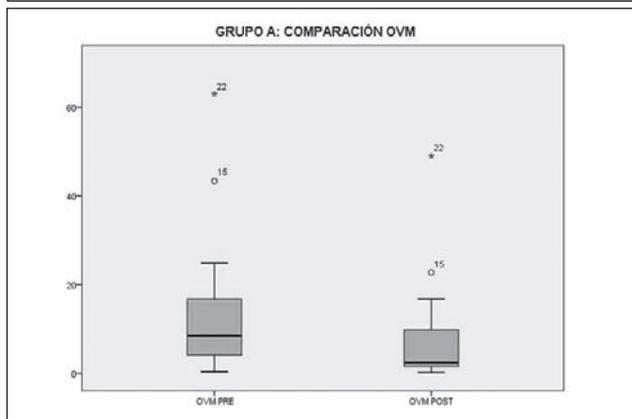


Figura 3: Comparación de los valores de Ig E ovomucoide (OVM) antes y después de la desensibilización en el grupo A.



Se objetivó relación lineal entre Ig E OVM post / Ig E OVA post, así como IgG4 OVM post / Ig G4 OVA post, con una $r=0,58$ y $p=0,001$, y una $r=0,897$ y $p<0,001$, respectivamente. También se observó correlación lineal entre los valores de Ig E específicas previas a la introducción al programa y la duración en semanas del ITO. La relación lineal entre Ig E OVM pre, OVA pre, clara de huevo pre y duración en semanas, son estadísticamente significativas, con una $r=0,438$, $r=0,509$ y $r=0,625$, respectivamente (Tabla II).

Discusión

En este estudio, se encontró que la edad media al diagnóstico correspondía aproximadamente con la introducción del huevo, aunque en algunas familias no se siguen las recomendaciones efectuadas por los pediatras, como es la de introducir el huevo cocido, primero la yema y luego la clara, progresivamente, dando por iniciativa propia la clara poco cocinada (*merengues, huevos pasados por agua,...*), lo que aumenta el riesgo de reacciones alérgicas.

El hecho de que las reacciones alérgicas ocurran con la introducción de la clara, se debe a que el ovomucoide es el alérgeno dominante, teniendo caracte-

rísticas que le hacen especialmente alergénico, como la estabilidad frente al calor y la digestión por proteasas, debido a la presencia de potentes enlaces disulfuro. Sin embargo, la yema suele ser bien tolerada por su escaso contenido proteico, siendo la principal proteína la alfa-livetina (*Gal d5*).

Tabla I: Comparación de los niveles de IgE total e Ig E específica a las proteínas del huevo en los pacientes alérgicos antes y después de la desensibilización (media \pm SD) TOLERANCIA AL HUEVO

	INICIO	FINAL	P
Ig E total	589,1 (\pm 843,9)	757,2 (\pm 570,4)	0,260
Ig E clara huevo	34,1 (\pm 56,7)	14,8269 (\pm 21,6)	0,015
Ig E OVM	13,8 (\pm 18,6)	8,1062 (\pm 13,7)	0,011
Ig E OVA	21,6 (\pm 37,9)	9,5908 (\pm 15,3)	0,015
TOLERANCIA PARCIAL			
	INICIO	FINAL	P
Ig E total	718,8 (\pm 873,4)	1718 (\pm 3246,1)	0,345
Ig E clara huevo	104,2 (\pm 177,2)	30,2 (\pm 40,4)	0,075
Ig E OVM	40,5 (\pm 68,2)	15,1 (\pm 21,6)	0,046
Ig E OVA	56,5 (\pm 98)	16,5 (\pm 23)	0,075
NO TOLERANCIA			
	INICIO	FINAL	P
Ig E total	554 (\pm 294,6)	753,3 (\pm 473,9)	0,488
Ig E clara huevo	100,2 (\pm 138,5)	117,8 (\pm 190)	0,715
Ig E OVM	31,1 (\pm 41,4)	27,16 (\pm 42,8)	0,065
Ig E OVA	38,6 (\pm 42,5)	28 (\pm 30,5)	0,068

Ig: inmunoglobulina, OVM: ovomucoide, OVA: ovoalbúmina

Tabla II: Correlación entre Ig E específicas previas a la desensibilización y duración en semanas de la inmunoterapia oral

	Correlación Pearson (r)	P
Ig E total/ duración semanas ITO	0.133	0.475
Ig E clara huevo/ duración semanas ITO	0.625	< 0.001
Ig E OVM / duración semanas ITO	0.438	0.011
Ig E OVA/ duración semanas ITO	0.509	0.002

Ig: inmunoglobulina, ITO: inmunoterapia oral, VM: ovomucoide, OVA: ovoalbúmina.

Existe una gran heterogeneidad en los fenotipos de alergia al huevo, dependiendo la tolerancia de si las IgE específicas del paciente reconocen epítomos conformacionales, o si éstas se dirigen frente a epítomos secuenciales, en cuyo caso es más probable la persisten-

cia y hay mayor riesgo de reacciones graves. El estudio de la respuesta de IgE específicas frente a estos epítomos aún está en fase de investigación, aunque sería un gran avance poder aplicarlo en la clínica.

Los pacientes diagnosticados de dermatitis atópica tienen más frecuentemente alergia al huevo, lo que hace pensar que produzca la DA, pero estos niños suelen haber sido diagnosticados cuando están tomando lactancia materna, sin relación por tanto con la toma de huevo, aunque hay algunos que empeoran los eccemas de forma retardada, siendo difícil establecer la causalidad^(17,18). Hay niños con DA que toleran el huevo y presentan pruebas positivas, esto puede tratarse de un epifenómeno asociado al aumento de IgE total. Un porcentaje elevado de pacientes de nuestra muestra presentaban dermatitis atópica, sin haber encontrado diferencias entre sexos ni tampoco en los subgrupos en pacientes con alergia al huevo.

Es frecuente la presencia de alergia a otros alimentos, especialmente con mayor riesgo de desarrollar sensibilización al cacahuete⁽¹⁹⁾. En este estudio, lo más frecuente es que tuviesen APLV (42,4%) y después alergia a los frutos secos en un 9%, de consumo frecuente en nuestro medio, pero no tanto como en países anglosajones.

Entre los factores ambientales, hay un porcentaje bajo de padres fumadores, podría deberse al hecho de que el tener un hijo diagnosticado de alergia hace que estén más concienciados y eviten la exposición a alérgenos e irritantes como el humo del tabaco. Ello puede constituir un sesgo de causalidad inversa, o bien un sesgo de contestación.

Los valores de IgE total son poco rentables, ya que tienen poca especificidad. Su elevación puede deberse a diversas patologías, entre las que se encuentra la dermatitis atópica; así niveles elevados no se relacionan con la no tolerancia, no encontrando diferencias en este estudio.

Los alérgenos IgE específicos son un marcador de la sensibilización alérgica y no de enfermedad alérgica. Es decir, la existencia de pruebas alérgicas positivas, por sí sola, no justifica el diagnóstico de alergia alimentaria si no existe reacción alérgica asociada.

Los valores de corte de IgE difieren según los estudios^(3,20,21). En menores de 2 años se ha sugerido que un valor de IgE específica frente a clara mayor de 2 KU/L, ofrece un valor predictivo positivo (VPP) de reacción del 95%⁽²²⁾. Sin embargo, en el estudio de Ando et al, los valores de IgE específica a ovomucoide superiores a 11 KU/L, tienen un mayor riesgo de reaccionar al huevo cocido, así como IgE específica a la clara de huevo mayor a 7.4 KU/L, con un VPP similar. Por lo tanto, los valores de IgE específicas son de utilidad para evaluar el riesgo potencial de reacción en la prueba de exposición controlada, estando más elevados en los pacientes con reacciones graves.

El grupo A mostraba menores niveles de IgE específicas en comparación con los otros dos grupos, encontrando diferencias antes y después de la sensibilización, que se interpreta por la adquisición a la tolerancia al huevo cocido. El descenso no se produce por una eliminación de la producción de IgE específicas, sino por un bloqueo de la respuesta alérgica. Eso justifica que las pruebas alérgicas (prick test e IgE específicas) sigan resultando positivas en pacientes que toleran el alimento, bien porque hayan adquirido la tolerancia de forma natural (*sensibilización subclínica*) o adquirida mediante ITO⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Los niveles de IgE específicas previos frente a proteínas de la clara de huevo son valores de IgE que no deben ser interpretados de forma aislada, para predecir la tolerancia y la gravedad de la reacción, sino en combinación con la historia clínica. Además se han intentado buscar sin mucho éxito biomarcadores predictores de la tolerancia al alimento antes de iniciar la ITO, como MCP-1 α y el MIP-1⁽²³⁾, que predice la tolerancia en sangre.

Existe un descenso significativo en los valores de IgE específica frente a OVM pre y post, tanto en el grupo A como en el B, no así en el C. Este hallazgo, junto con el ascenso de la IgG4 específica, es análogo al que se produce durante la administración de inmunoterapia específica frente a neuroalérgenos⁽²⁴⁾.

El aumento de los valores de IgG4 específica se ha relacionado con el desarrollo de la tolerancia^(10-11,25), por lo que es de esperar encontrar coeficientes de correlación entre IgE específicas e IgG4 con valores más elevados en el grupo tolerante. En el presente trabajo, se halló correlación entre la IgE frente a OVA y OVM y la IgG4 OVA y OVM en los valores que se recogieron después de la finalización de la sensibilización. No parece haber una relación clara entre los valores de IgG4 y la tolerancia, porque hay pacientes que presentan niveles bajos de IgG4 específicas y no toleran, tal vez, hay otros factores que influyan en estos niveles, como la elevación de la IL-10 y el TGF- β y otras moléculas que hoy día no conocemos y por tanto, no podemos medir.

Se objetivó una correlación lineal positiva entre el tiempo que se tardó en finalizar el programa con los niveles de IgE específicos previos, de forma que a menor valor de éstas en el momento de comenzar la ITO menor sería el tiempo que necesitaba para su finalización, siendo esta correlación significativa, no diferenciando entre los grupos. Esto es debido a una mayor frecuencia de reacciones durante el procedimiento, que hace que haya que introducir dosis intermedias y como consecuencia de una mayor lentitud en el procedimiento de ITO en los pacientes con valores más elevados de IgE específicas, porque tienen mayor riesgo de reacción alérgica, y se trataría de un sesgo.

Las limitaciones del trabajo incluyen un tamaño de muestra pequeño, así como no conocer el estado de los pacientes cuando se realizaba la extracción de las

analíticas antes y después de finalizar el programa. Además de la dificultad para encasillar a los pacientes en el grupo B, ya que hay algunos niños que han llegado a tolerar, pero a los meses han dejado de tomar el huevo cocido, por diversas causas entre ellas la presencia de síntomas o simplemente el rechazo al alimento por miedo a una posible reacción.

Se podría concluir que encontramos diferencias (aunque sin significación estadística) en los niveles de Ig E específicas frente a proteínas de clara de huevo en función de la tolerancia y la presencia de reacciones durante el proceso de ITO y que de forma análoga encontramos descensos de Ig E y aumento de IgG4.

Bibliografía

1. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries; *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:568-74.
2. Ricci GP, Patrizi A, Baldi E. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J. Am Acad Dermatol* 2006; 55: 765-71
3. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reaction in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:173-9.
4. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1413-7.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S 470-5.
6. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001; 56:403-11.
7. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010; 65:283-9.
8. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:1105-18
9. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2003; 30:1540-6.
10. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:977-83.
11. Tomicic S, Norrman G, Falth-Magnusson K, Jenmalm MC, Devenney I, Fageras-Bottcher M. High levels of IgG antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:35-41.
12. Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Clin Immunol* 2001;87:461-4.
13. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005;60:1320-2.
14. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction with food in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
15. Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006; 61:808-11.
16. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1413-7.
17. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-9.
18. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FER, Wahn U et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64:295-303.
19. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Meshor D, Maleki SJ, Fischer HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 984-91
20. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
21. Ando H, Moverare 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;122:583-8.
22. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.
23. Poza-R. Glez P, Barrios-A. Franco Y, Matheu V. MIP-1 α , MCP-1, and Desensitization in Anaphylaxis from Cow's Milk. *N Engl J Med*, 2012 367: 282-4.
24. Álvaro M, Sancha J, Larramona H et al. Allergen-specific immunotherapy: Update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol*. 2013;41: 265-272.
25. Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 128: 739-47.