



TÍTULO DE LA TESIS DOCTORAL

Inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia persistente a huevo en la Unidad de Alergia Alimentaria del Hospital Ntra. Sra. de Candelaria (S/C de Tenerife)

AUTOR/A

Elena

Rodríguez

Plata

DIRECTOR/A

Arturo

Hardisson

de la Torre

CODIRECTOR/A

Fernando Alberto

de la Torre

Morín

DEPARTAMENTO O INSTITUTO UNIVERSITARIO

FECHA DE LECTURA

17/09/21



**Inducción de tolerancia oral en pacientes con
alergia persistente a huevo en la Unidad de
Alergia Alimentaria del Hospital Ntra. Sra. de
Candelaria (S/C de Tenerife).**

Tesis doctoral de:

Elena Rodríguez Plata

Bajo la dirección de:

**Dr. Arturo Hardisson de La Torre
Dr. Fernando de La Torre Morín**

Programa de doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y
Calidad de Vida

San Cristóbal de La Laguna, Mayo de 2021

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

A mis padres, por estar siempre y no dejarme caer.
A mi hermano, por enseñarme el significado de “constancia”.
A mi marido Miguel y a mi hija Nora, por ser el motor de todo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de tesis, al Dr. Hardisson y al Dr. De la Torre, la ayuda prestada para el desarrollo y realización de este trabajo, por sus comentarios siempre constructivos y por la paciencia infinita para verlo finalizado.

A mi jefe actual, el Dr. García Robaina, por anteponer la importancia del tratamiento de estos pacientes frente a otras actividades diarias de nuestro Servicio. También agradecer su entusiasmo y aportaciones siempre acertadas que me han ayudado mucho en la estructura de este trabajo.

A todos los componentes de mi Servicio, y digo mío, porque los considero mi segunda familia, por su apoyo y aliento. A la Dra. Eva Pérez, Dr. Juan Antonio Martínez, Dr. Ariel Callero y al Dr. Javier Barrios por ser amigos y referentes. A “mis chicas de alimentos” compañeras “FEAS”, Dra. Guacimara Hdez. Santana y Dra. Cristina González Colino, por su apoyo incondicional y empuje para plasmar en papel un trabajo diario que llevamos haciendo juntas desde hace más de 10 años. A mi hermana gemela Marta Isabel Molina González, DUE de nuestro Servicio que, gracias a su tesón y sus ganas, conseguimos “aplaudir” a muchas familias que llevaban tiempo esperándolo. Gracias por todas esas mañanas de nervios que nos han dejado muy buenos recuerdos. Gracias también a todas las compañeras enfermeras y auxiliares de enfermería por su inestimable ayuda en todo este proceso.

Mención especial merece Carmen Gloria Bonnet, compañera enfermera, que ya no está, pero que siempre seguirá con nosotros.

A nuestros valientes pacientes y a sus familias por su tesón, comprensión y paciencia. Juntos hemos consigo que este proyecto, que hoy cuenta con una experiencia de más de 200 pacientes desensibilizados, siga obteniendo unos excelentes resultados.

A los pacientes con alergia alimentaria y sus familias, para que tengan esperanza y que en poco tiempo podamos decirles a TODOS, que esta patología tiene tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	11
1.1 EL HUEVO DE GALLINA COMO ALIMENTO	12
1.1.1 Estructura y composición nutricional del huevo.....	12
1.1.2 El huevo y la alimentación saludable.....	17
1.1.3 Reseña histórica de la avicultura de puesta en España.....	18
1.1.4 Modelo Europeo de Producción.....	22
1.1.5 Clasificación y embalaje del huevo.....	25
1.1.6 Procesado del huevo: elaboración de ovoproductos.....	27
1.1.7 Trazabilidad y seguridad alimentaria en la producción de huevos y ovoproductos.....	31
1.1.8 Comercialización.....	32
1.2 ALERGIA A ALIMENTOS	34
1.2.1 Breve reseña histórica.....	34
1.2.2 Generalidades.....	37
1.2.3 Epidemiología de la alergia a alimentos.....	43
1.2.4 Mecanismo inmunológico implicado en la alergia a alimentos.....	55
1.2.4.1 Alergia alimentaria mediada por IgE.....	68
1.2.4.2 Alergia alimentaria no mediada por IgE.....	70
1.3 ALERGIA A PROTEÍNAS DE HUEVO DE GALLINA	73
1.3.1 El huevo como alérgeno.....	73
1.3.2 Historia natural y pronóstico de la alergia a huevo.....	78
1.3.3 Diagnóstico de la alergia a huevo.....	81
1.3.3.1 Diagnóstico de sospecha.....	81
1.3.3.2 Historia clínica.....	82
1.3.3.3 Diagnóstico de las reacciones IgE mediadas.....	84
1.3.3.4 Diagnóstico de las reacciones no IgE mediadas.....	89
1.3.3.5 Provocación oral.....	89
1.3.4 Tratamiento de la alergia a huevo.....	91
1.3.4.1 Dieta de evitación.....	91
1.3.4.2 Inducción de tolerancia.....	92
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO	95
CAPÍTULO 3: OBJETIVOS	97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	98
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.	98
<i>CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA</i>.....	99
4.1 DISEÑO.....	100
4.2 MUESTRA	100
4.3 PROTOCOLO	102
4.4 CRONOGRAMA.....	111
4.5 ÉTICA	112
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	112
4.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	114
<i>CAPÍTULO 5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i>	116
5.1 PACIENTES	117
5.2 RESULTADOS DE LA DESENSIBILIZACIÓN.....	121
5.2.1 Duración de la desensibilización: semanas y visitas.	121
5.2.2 Reacciones durante la desensibilización.	126
5.2.3 Premedicación durante la desensibilización.	129
5.2.4 Eficacia de la desensibilización.....	129
5.3 DATOS DE SEGUIMIENTO TRAS LA DESENSIBILIZACIÓN	130
5.3.1 Tolerancia a los 6 meses de seguimiento.....	130
5.3.2 Tolerancia al año de seguimiento.	131
5.3.3 Tolerancia a los 3 años de seguimiento.	132
5.4 VALORES DE IgE ESPECÍFICA Y PRUEBAS CUTÁNEAS COMO FACTORES PREDICTORES DE TOLERANCIA.	133
5.4.1 Pruebas intraepidérmicas o Prick test.....	133
5.4.2 Pruebas intraepidérmicas en Prick-Prick con huevo cocinado.....	149
5.4.3 IgE específica para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide.	153
5.5 RELACIÓN ENTRE ANAFILAXIA PREVIA Y EFICACIA DE LA DESENSIBILIZACIÓN.....	168
5.6 RELACIÓN ENTRE ANAFILAXIA PREVIA Y NÚMERO DE REACCIONES	170

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

5.7 RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE PERSONAL DE ASMA Y EFICACIA DE LA DESENSIBILIZACIÓN.....	171
5.8 RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE PERSONAL DE ASMA Y NÚMERO DE REACCIONES Y NÚMERO DE REACCIONES QUE PRECISARON ADRENALINA	172
5.8.1 Relación entre antecedente personal de asma y número de reacciones.....	172
5.8.2 Relación entre antecedente personal de asma y número de reacciones que precisaron adrenalina.....	173
5.9 EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS EN PRICK E IgE ESPECÍFICA TRAS LA DESENSIBILIZACIÓN	174
5.9.1 Evolución del Prick test para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide	174
5.9.2 Evolución de la IgE específica para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide	178
<i>CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES.....</i>	185
<i>CAPÍTULO 7: ANEXOS.....</i>	188
7.1 ANEXO I: Consentimiento informado para estudio de alergia a alimentos.	189
7.2 ANEXO II: Consentimiento informado para prueba de desensibilización.	191
7.3 ANEXO III: Cuaderno de recogida de datos.	194
7.4 ANEXO IV: Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela.....	197
<i>CAPÍTULO 8: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	200

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

ABREVIATURAS

AEP: Asociación Española de Pediatría.

AEPNAA: Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex.

AGM: Ácidos Grasos Monoinsaturados.

AGP: Ácidos Grasos Poliinsaturados.

AGS: Ácidos Grasos Saturados.

BALT: Tejido Linfoide Asociado al Tejido Bronquial.

CPA: Célula Presentadora de Antígeno.

EEACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

ES: Error Estándar

FAOSTAT: Food and Agriculture Organization of the United Nations Statistical Databases

FPIES: Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome.

GALT: Tejido Linfoide Asociado al Intestino.

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos.

IL: Interleuquina.

LB: Linfocito B.

LT: Linfocito T.

LTh: Linfocito T helper.

LTh2: Linfocito T helper de respuesta inflamatoria tipo 2.

LT reg: Linfocito T regulador.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

MALT: Tejido Linfoide Asociado a Mucosas.

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

NALT: Tejido Linfoide Asociado a Nasofaringe.

NHIA: Instituto Nacional Americano de Alergia y Enfermedades Infecciosas.

OVA: Ovoalbúmina.

OVM: Ovomucoide.

PAF: Factor Activador de Plaquetas.

PODCCP: Prueba Oral Doble Ciego Controlada con Placebo.

SALT: Tejido Linfoide Asociado a la Piel.

SEAIC: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica.

SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica.

SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.

TGI: Tracto Gastrointestinal.

TSLP: Linfopoyetina Estromal Tímica.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

WAO: World Allergy Organization.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.1 EL HUEVO DE GALLINA COMO ALIMENTO.

1.1.1 Estructura y composición nutricional del huevo.

Las partes fundamentales de la estructura del huevo son: la cáscara, la clara o albumen y la yema, separadas entre sí por membranas que mantienen su integridad.

- **La cáscara:** el calcio es el elemento más abundante y de mayor importancia en la cáscara. También están presentes, pero en menor cantidad otros minerales como son sodio, magnesio, zinc, manganeso, hierro, cobre, aluminio y boro. La calidad y resistencia de la cáscara depende del metabolismo mineral de la gallina, así como de las características genéticas de la raza. El color de la cáscara y la concentración de porfirinas (pigmentos depositados en la matriz cálcica) dependen de la herencia. Por lo tanto, la raza de la gallina determina el color de la cáscara del huevo, blanco o de color, sin que exista diferencia de calidad nutricional entre ambos. A medida que la edad de la gallina aumenta, disminuye la resistencia y la coloración de la cáscara de sus huevos.
- **La clara o albumen:** está compuesta fundamentalmente de agua (88%) y proteínas (12%). En la clara se encuentran algo más de la mitad de las proteínas del huevo y ningún lípido. La ovoalbúmina es la proteína más abundante y sus propiedades son de especial interés tanto desde el punto de vista nutritivo como culinario. Suele utilizarse como referencia para valorar la calidad de otras albúminas procedentes de otros alimentos. Debido a la estructura gelatinosa que adquiere al someterse a la acción del calor, esta proteína es muy utilizada en cocina para la elaboración de diversos platos. Las vitaminas B₂ y niacina se encuentran en mayor cantidad en la clara que en la yema.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

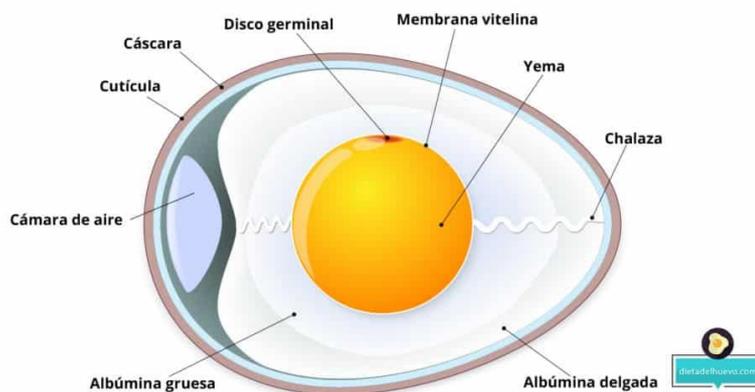
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- **La yema o vitelo:** se encuentra sujeta por engrosamientos filamentosos enrollados de albumen denominados *chalazas* que van desde la yema hasta los dos polos opuestos del huevo, consiguiendo de esta forma que se mantenga centrada. A diferencia de la clara, el contenido en agua alcanza solo el 50% de su peso. Está compuesta por proteínas y lípidos de forma equitativa y una pequeña cantidad de vitaminas, minerales y carotenoides (tienen un efecto antioxidante y son responsables del color amarillo de la yema que depende de la alimentación de la gallina) (1,2).

➤ Figura 1: Estructura del huevo.



Fuente: <https://www.dietaelhuevo.com/chalazas-del-huevo/>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

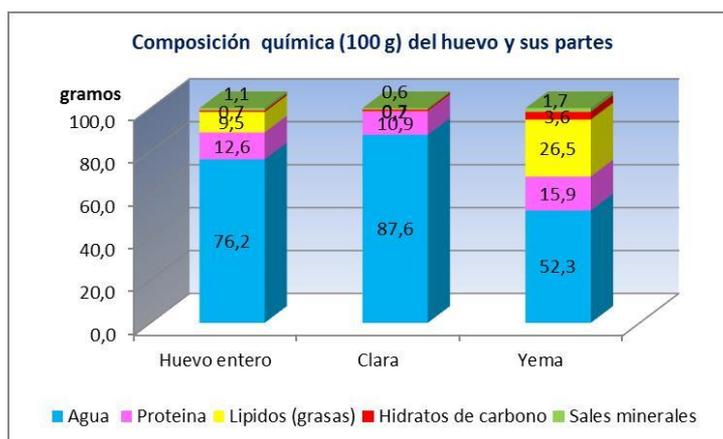
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

El contenido energético por huevo es aproximadamente 75 kilocalorías, es decir, tiene un aporte calórico relativamente bajo. Esto junto a su riqueza en **proteínas** y el alto valor biológico de las mismas, hace del huevo una gran fuente de nutrientes en las primeras etapas de la vida, siendo también esencial para deportistas que intentan ganar musculatura y en personas mayores, para ayudarles a contrarrestar la pérdida de masa muscular asociada a la edad. Su composición nutricional hace del huevo un alimento con gran capacidad saciante, por lo que tiene un interés especial en dietas de adelgazamiento (3).

➤ Figura 2: Composición química del huevo y sus partes.



Fuente: <https://www.edualimentaria.com/huevos-composicion-y-propiedades/>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Tabla 1: Composición del huevo entero, clara y yema (por 100 g de porción comestible)

COMPONENTE	HUEVO ENTERO	CLARA	YEMA
Agua (g)	75.1	88.3	51
Energía (Kcal)	147	36	339
Proteína (g)	12.5	9	16.1
Grasa (g)	10.8	Tr	30.5
AGS (g)	3.1	Tr	8.7
AGM (g)	4.7	Tr	13.2
AGP (g)	1.2	Tr	3.4
Colesterol (mg)	385	0	1120
Carbohidratos (g)	Tr	Tr	Tr
Fibra (g)	0	0	0
Sodio (mg)	140	190	50
Potasio (mg)	130	150	120
Calcio (mg)	57	5	130
Magnesio (mg)	12	11	15
Fósforo (mg)	200	33	500
Hierro (mg)	1.9	0.1	6.1
Cobre (mg)	0.08	0.02	0.15
Cinc (mg)	1.3	0.1	3.9
Cloruro (mg)	160	170	140
Manganeso (mg)	Tr	Tr	0.1
Selenio (µg)	11	6	20
Yodo (µg)	53	3	140
Retinol (mg)	190	0	535
Carotenos (mg)	Tr	0	Tr
Vitamina D (mg)	1.75	0	4.94
Vitamina E (mg)	1.11	0	3.11
Tiamina (mg)	0.09	0.01	0.30
Riboflavina (mg)	0.47	0.43	0.54
Niacina (mg)	0.1	0.1	0.1
Triptófano (mg)	222	156	282
Piridoxina (mg)	0.12	0.02	0.3
Vitamina B12 (mg)	2.5	0.1	6.9
Ác. Fólico (mg)	50	13	130
Pantotenato (mg)	1.77	0.30	4.6
Biotina (mg)	20	7	50
Vitamina C (mg)	0	0	0

Fuente: HOLLAND B, WELCH AA, UNWIN ID, BUSS DH, PAUL AA, SOUTHGATE DAT. (1993). The Composition of Foods. McCance and Widdowson's. Cambridge; Royal Society of Chemistry; Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (3).

El huevo es uno de los alimentos de origen animal con menos **grasas** saturadas, no posee grasas “trans” y tiene una relación ácidos grasos insaturados/saturados (índice AGI/AGS) considerada más que aceptable, por tanto, recomendable en términos de nutrición. La grasa del huevo solo se encuentra en la yema.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 3: Equilibrio de lípidos en la yema.

EQUILIBRIO DE LÍPIDOS EN LA YEMA

Un huevo mediano
tiene **4,85 g** de lípidos totales

Los ácidos grasos suponen unos 4 g
y se reparten entre un **65%** de ácidos
grasos insaturados y un **35%** de ácidos
grasos saturados.



Fuente: El Gran Libro del Huevo

Destaca la riqueza en ácido oleico (monoinsaturado) del huevo, valorado por su acción beneficiosa en los vasos sanguíneos reduciendo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y hepáticas. El huevo constituye la principal fuente de fosfolípidos de la dieta y también cubre las necesidades de **ácido linoleico** y **linolénico**, ácidos esenciales que el organismo no puede sintetizar (1).

Por otro lado, es la mejor fuente dietética de **colina**, nutriente esencial necesario en diversos procesos de nuestro organismo como la construcción de membranas y la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. En las primeras etapas de la vida es esencial para el desarrollo del sistema nervioso y del cerebro ya que ayuda a prevenir las enfermedades cardiovasculares y mejora la actividad cerebral en la edad adulta. Contribuye a mantener la función de la memoria, lo que es especialmente importante en ancianos. El déficit de colina produce alteraciones hepáticas, en el crecimiento, infertilidad, hipertensión, pérdida de memoria, cáncer, ...

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La yema de huevo es rica en **lecitina** (fosfatidilcolina), compuesto de las sales biliares y emulsionante efectivo de las grasas.

Respecto a **vitaminas** (A, B2, Biotina, B12, D, E, K) y **minerales** (hierro, yodo, fósforo, cinc y selenio), un huevo aporta cantidades significativas de los mismo, contribuyendo a cubrir gran parte de las necesidades diarias de nutrientes.

La **zeaxantina** y la **luteína** son dos nutrientes reconocidos recientemente y que han conseguido colocar al huevo dentro de la categoría de “**alimentos funcionales**”, es decir, de los que aportan beneficios nutricionales más allá de lo que corresponde por su contenido en nutrientes. Ambas actúan como antioxidantes que se depositan en el ojo protegiéndolo de la degeneración macular y previniendo las cataratas, causas frecuentes de ceguera en edades avanzadas. Recientemente se ha demostrado que consumir luteína puede incrementar la densidad del pigmento macular y mejorar la función visual (1).

1.1.2 El huevo y la alimentación saludable

Una alimentación correcta es imprescindible para mantener y mejorar la salud, conseguir un rendimiento físico y psíquico adecuado y disfrutar de una calidad de vida satisfactoria.

Por este motivo, a lo largo de los años se han diseñado numerosos modelos de alimentación fáciles de llevar a la práctica. Un ejemplo de ello es la **Pirámide de la Alimentación Saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)**.

Incluir los huevos en una dieta variada proporciona indudables ventajas nutricionales y sanitarias para personas de todas las edades. La **SENC** en sus Guías Alimentarias para la Población Española recomiendan para la población general, un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

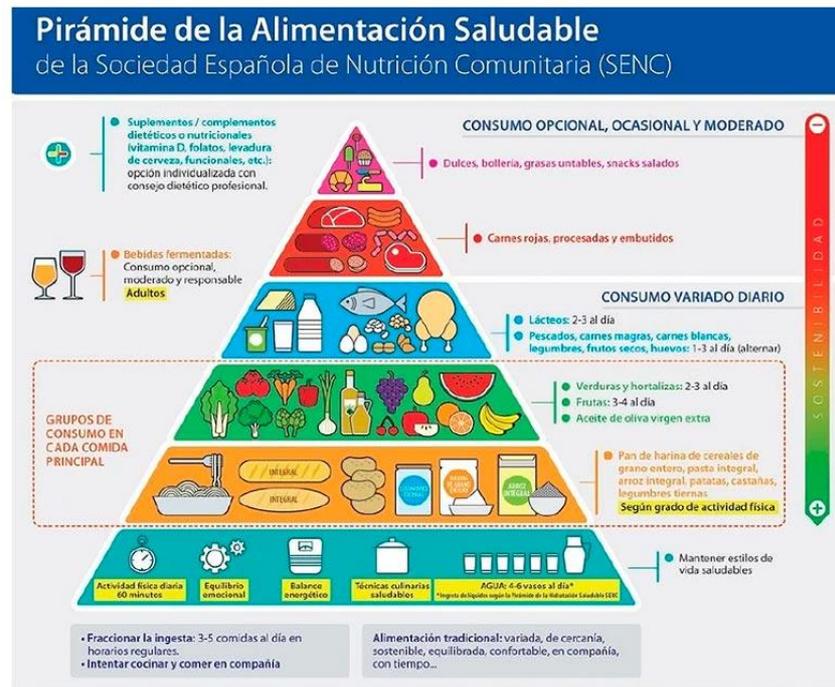
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

consumo de tres a cuatro raciones de huevos por semana (una ración equivale a dos huevos de tamaño mediano, 53-63 g) (4).

➤ Figura 4: La Pirámide de la Alimentación Saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).



Fuente: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (4).

1.1.3 Reseña histórica de la avicultura de puesta en España.

Desde la antigüedad, el huevo de gallina (*Gallus gallus*) es un alimento muy importante para el ser humano y actualmente se consume en todo el mundo (4).

El origen de la avicultura data de aproximadamente 8000 años, cuando poblaciones de la India y China comenzaron a domesticar las gallinas que habitaban en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

la jungla. Acompañando a tribus nómadas de la India, las gallinas cruzaron Mesopotamia hasta llegar a Grecia, donde se las conocía como “aves persas” (5). Posteriormente fueron los celtas los que facilitaron la propagación de las gallinas por toda Europa a través de sus rutas de conquista. Aquellas gallinas primitivas ponían alrededor de 30 huevos al año. La primera ave domesticada llegó a Norteamérica en el segundo viaje de Colón en 1493 (4).

La primera referencia a la avicultura se realizó en el manual *De Agri Cultura* (200 a. de C.) de *Catón el Viejo*, escritor y político romano, que hace referencia a la forma de alimentación de las gallinas en la economía agrícola y la vida doméstica. En España, el mejor tratadista agronómico romano fue *Lucio Junio Columela*, que escribió la obra *De Re rustica* y *Los Doce Libros de la Agricultura*. En el *Libro VIII* de esta última obra, titulado “*De las crías que se hacen en la casería*”, Columela explica las características de las gallinas de puesta, la ubicación de los gallineros detalla qué debe darse de comer a las gallinas y les otorga a las mismas una importancia fundamental debido no solo al producto que ofrecen, sino también a la calidad del estiércol y de la carne que generan. También el escritor musulmán *Abu Zacaria Iahia*, natural de Sevilla, trata la “granjería de las aves de corral” en su *Libro de Agricultura*, escrito en árabe en el siglo XII (1).

En el siglo XVI *Alonso de Herrera* ofrece consejos sobre crianza casera de gallinas en su *Tratado de Agricultura General*. A mediados del siglo XIX en el *Tratado de la Cría de las Aves de Corral*, *Nicolás Casas de Mendoza* trata la economía, zootecnia y patología aviar que tanta importancia habrían de tener para el desarrollo industrial de la avicultura. Durante el siglo XIX la avicultura en España seguía siendo una actividad ligada al autoconsumo en el medio rural (1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



La avicultura industrial en nuestro país comienza a dar sus primeros pasos ya en el siglo XX, impulsada por la creación en 1896 de la Real escuela de Avicultura de Arenys de Mar (Barcelona) y la celebración de la Exposición Internacional de Avicultura en Madrid en 1902 en la que participaron razas de ponedoras de todo el mundo, famosas por su nivel de producción.

Es a partir de 1960 cuando surge la avicultura intensiva y la selección en las razas de gallinas autóctonas lo que permitió mejorar la producción, pasando de los 100 huevos al año que ponía la raza Leonesa hasta los 180-200 huevos de las razas Castellana, Andaluza y Prat. El inicio de la industrialización de la avicultura coincide con avances en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

la nutrición y patología aviares, así como con la aparición de la raza Leghorn (240 huevos/año) que es el inicio de las estirpes actual (300 huevos/año) (1).

A finales del siglo XX, la avicultura española se moderniza y tecnifica, pasando de forma progresiva de ser una avicultura familiar de autoabastecimiento a una actividad empresarial, con granjas mayores que incorporan instalaciones para clasificación, envasado y comercialización de huevos e incluso también la fabricación de los piensos para la alimentación de las aves. De esta forma, es posible que el huevo que la gallina pone cada día esté listo en solo unas horas para su expedición al punto de venta, conservando así su calidad original.

A comienzos del siglo XXI en España el censo de gallinas ponedoras supera los 40 millones, que producen más de 1000 millones de docenas de huevos al año. España es uno de los principales productores de huevos de la Unión Europea (1).

Actualmente en base a los datos de FAOSTAT 2020, la producción mundial de huevos de gallina fue de 76.77 millones de toneladas. El principal productor mundial de huevos de gallina es China con 26.59 millones de toneladas (36.9% de la producción mundial), seguido por Estado Unidos e India, que representan el 8.4% y el 6.8% respectivamente (6).

El consumo per cápita (Kg/persona/año) mundial de huevos es igual a 9.94 (casi 200 huevos aproximadamente). El consumo per cápita de España se sitúa en torno al 13.73, por encima de la media mundial (9.94).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

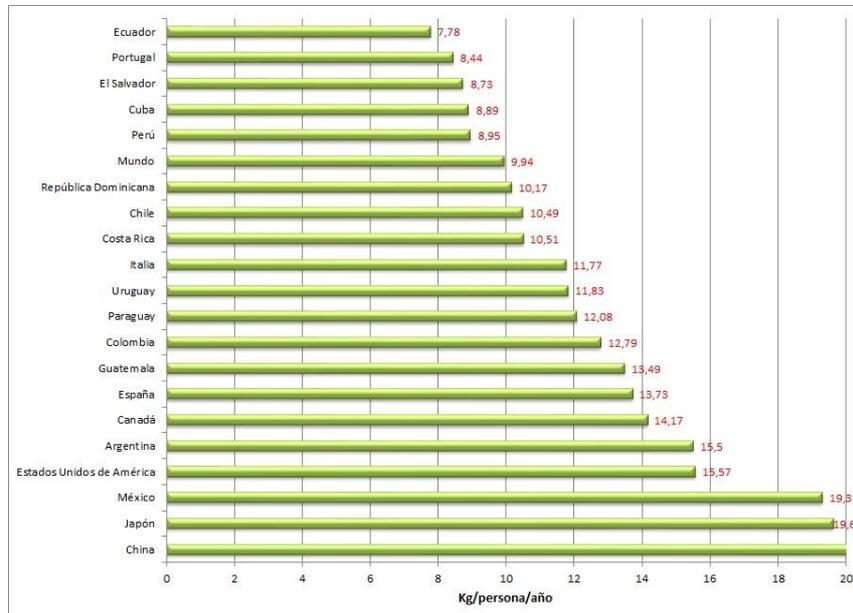
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 5: Consumo per-cápita (kg/persona/año) de huevos en varios países.



Fuente: <http://edualimentaria.com> . FAOSTAT (2020). Disponible en: <http://www.fao.org/faostat/es/#home> (6)

1.1.4 Modelo Europeo de Producción

El proceso de producción del huevo se inicia en la granja avícola de puesta, donde se alojan las gallinas ponedoras. En la Unión Europea, estas granjas están registradas y autorizadas para su actividad y se controla el cumplimiento de las normas que definen el Modelo Europeo en lo referente al bienestar y sanidad animal, la seguridad alimentaria y el respeto al medio ambiente (1).

Las gallinas ponedoras se alimentan con piensos especiales compuestos por una mezcla de cereales (cebada, maíz, trigo, centeno, ...) a la que se añaden proteínas, vitaminas y minerales para mejorar su valor nutritivo y la calidad del huevo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La normativa de la Unión Europea respecto a los sistemas de alojamiento distingue cuatro formas de cría de las gallinas ponedoras:

- Gallinas criadas en jaulas: alojadas en grupos reducidos.



- Gallinas criadas en suelo: se pueden mover libremente en el interior de un gallinero cubierto, lo que les permite interactuar entre sí y con su entorno.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Gallinas camperas: tienen acceso permanente zonas al aire libre durante el día.



- Gallinas de producción ecológica: donde las gallinas tienen acceso permanente a zonas al aire libre durante el día y la forma de producción, así como la alimentación están reguladas por una normativa específica certificada por los Consejos Reguladores de la Agricultura Ecológica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 6: La cadena alimentaria del huevo y los ovoproductos.



Fuente: Asociación Española de Productores de Huevo (https://www.aseprhu.es/documentos_interes_informes/)

1.1.5 Clasificación y embalaje del huevo.

En los Centros de Clasificación, los huevos se clasifican según sus categorías de calidad en **A** (huevos aptos para el consumo humano directo, también denominados “huevos frescos”) y **B** (también denominados “huevos conservados”) y son destinados a industrias alimentarias y no alimentarias) y también son clasificados según su peso en:

- XL: Super Grandes ≥ 73 gr
- L: Grandes 63-72 gr
- M: Medianos 53-62 gr
- S: Pequeños < 52 gr

En España es muy frecuente encontrar estos centros conectados o muy cerca de la granja, permitiendo de esta forma una mayor rapidez en la recogida y distribución del huevo ofreciendo de esta manera al consumidor un alimento con máxima frescura y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

calidad. Actualmente el proceso de clasificación y envasado está totalmente automatizado

(1).

- Tabla 2: Características de los huevos de Categoría A.

Categoría A	
Cáscara y cutícula (aspecto)	Normal, limpia, intacta
Cámara de aire (altura)	h = 6 mm y fija Para Extra h = 4 mm
Clara (consistencia)	Consistencia gelatinosa Transparente Sin manchas ni materias extrañas
Yema (al trasluz: aspecto, posición)	Sombra sin contorno discernible Centrada tras rotación Sin materias extrañas
Germen	Desarrollo imperceptible
Olor	Ausencia de olores extraños

Fuente: El Gran Libro del Huevo (1)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



1.1.6 Procesado del huevo: elaboración de ovoproductos.

Dada su amplia gama de propiedades funcionales, su alto valor nutritivo y sus cualidades organolépticas, el huevo es utilizado por numerosas industrias como ingrediente en los procesos de fabricación de muchos alimentos. La industria de procesado del huevo, ovoproductos, se creó para suministrar a los distintos clientes el producto que precisa transformado y presentado según sus necesidades.

Debido a sus propiedades, el huevo se considera un alimento multifuncional. Tiene capacidad adhesiva, aglutinante, aromatizante, emulsionante, colorante, clarificante, espumante, coagulante y gelificante, emulsionante y espesante, entre otras. Por tal razón, el huevo se hace imprescindible en multitud de recetas que requieren de su intervención para aportar sus *propiedades funcionales* (1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

▪ Tabla 3: Propiedades funcionales del huevo.

PROPIEDAD	DESCRIPCIÓN	APLICACIONES
Adhesiva	Achiere ingredientes como semillas y granos a diversos productos.	Barritas dietéticas, variedades de pan, aperitivos.
Espumante	Las proteínas de la clara forman espuma consiguiendo productos más aireados y ligeros.	Merengues, mousses, soufflés y productos homeados.
Aglutinante	Las proteínas de la clara dan estructura y ligan todos los componentes del alimento entre ellos.	Aperitivos, productos cárnicos, embudidos.
Clarificante	La clara de huevo inhibe el pardeamiento enzimático y evita la turbidez en bebidas.	Vinos, zumos.
Coagulante y gelificante	Las proteínas de la clara y de la yema cambian de estado fluido a gelatinoso.	Tartas y glaseados, flanes, pudines, natillas, surimi.
Rebozado	Protege el aroma y el sabor.	Bollería homeada, aperitivos, fritos.
Colorante	Los pigmentos de la yema contribuyen al color anaranjado de muchos alimentos.	Bollería y panadería, pasta, flan y natillas.
Emulsionante	Los fosfolípidos y lipoproteínas son agentes tensoactivos que estabilizan las emulsiones aceite/agua.	Aderezos para ensaladas, salsas.
Acabado brillante	Un baño de huevo da a la superficie un acabado brillante. Se usa en bollería para mejorar la apariencia exterior.	Bollería dulce, galletas, glaseados.
Aromatizante	Aporta y realza algunos aromas, además incorpora el aroma del huevo.	Natillas, golosinas.
Mejora la palatabilidad	Da cuerpo y suavidad sustancial a los alimentos.	Varietades de pan, dulces y pudines.
Prolonga la durabilidad	Conserva las moléculas de almidón húmedas y frescas.	Formulaciones comerciales de pan.
Mejora la textura	Mantiene firme la textura de los alimentos y mejora las masas esponjosas.	Bollos, alimentos ligeros.
Espesante	Espesa salsas y da cuerpo consiguiendo mejorar el producto.	Salsas y recubrimientos, alimentos preparados.

Fuente: <http://www.institutohuevo.com/images/archivos/ovoproductos.pdf>

Por tanto, los ovoproductos son huevos enteros, yemas o claras que han sido transformados mediante un proceso industrial, fundamentalmente térmico (pasteurización, cocción, liofilización ...) para ser utilizados como ingredientes de otros alimentos en los procesos de la industria alimentaria o para el consumo directo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Los ovoproductos disponibles más utilizados son:

- Huevo entero pasteurizado: se obtiene del huevo sin cáscara y sometido a pasteurización.
- Yema líquida pasteurizada: obtenida del huevo fresco sin cáscara, al que se le ha retirado la clara y sometido a pasteurización.
- Clara líquida pasteurizada: se obtiene del huevo fresco sin cáscara, al que se le ha retirado la yema y sometido a pasteurización.
- Huevo entero cocido (con o sin cáscara): huevo cocido en agua con su cáscara. Se comercializa con o sin cáscara.
- Huevo deshidratado: se obtiene del huevo sin cáscara, pasteurizado y se le elimina el agua de su composición.
- Yema deshidratada: se obtiene de la yema de huevo pasteurizada y se le elimina parcial o totalmente el agua.
- Clara deshidratada: se obtiene de la clara de huevo pasteurizada y se le elimina el agua de su composición.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

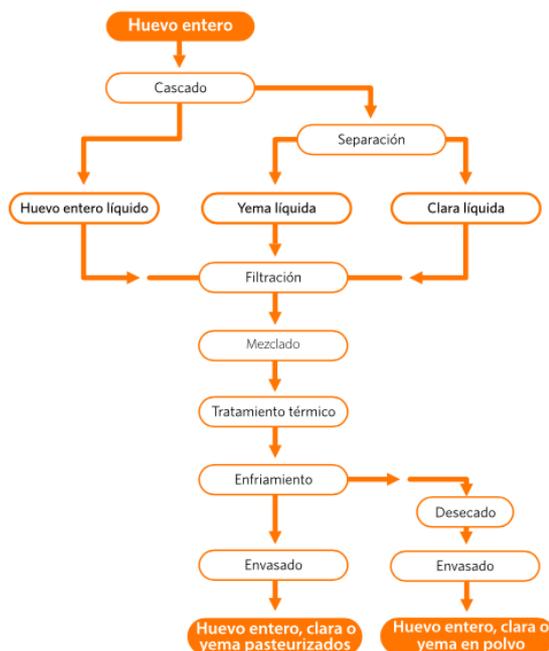
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Es fundamental el adecuado procesado del huevo para eliminar el riesgo de contaminación microbiana y conseguir ovoproductos de alta calidad, necesarios para la elaboración de alimentos seguros.

➤ Figura 7: Proceso básico de elaboración de los ovoproductos líquidos y desecados:



Fuente: El Gran Libro del Huevo (1)

Los ovoproductos ofrecen algunas ventajas importantes frente al huevo en cáscara fundamentalmente para la industria alimentaria y la restauración colectiva. Estas ventajas son entre otras, la mayor versatilidad, fácil manejo, dosificación y distribución, así como el control de la seguridad bacteriológica al no tener manipulación de cáscaras (7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.1.7 Trazabilidad y seguridad alimentaria en la producción de huevos y ovoproductos.

Según la normativa europea, la trazabilidad es «la posibilidad de encontrar y seguir el rastro, a través de todas las etapas de producción, transformación y distribución, de un alimento, un pienso, un animal destinado a la producción de alimentos o una sustancia destinados a ser incorporados en alimentos o piensos o con probabilidad de serlo». Aporta credibilidad y eficacia al sistema de control de la inocuidad de los alimentos y es obligatoria en el Modelo de Producción de la Unión Europea.

En el caso del huevo la trazabilidad está controlada desde la granja ya que se registran los detalles de producción (origen de las aves y del pienso, controles sanitarios realizados, ...).

Los centros de embalaje registran el origen y destino de cada lote expedido. La información queda registrada no solo en el envase y en el producto final, sino en cada operador de la cadena, asegurando así la trazabilidad de todo el proceso.

En la cáscara del huevo va impreso con tinta específica para uso alimentario el código que identifica la granja de origen e informa sobre la forma de cría de la gallina y el país de producción. A este código obligatorio puede añadirse más información, como la fecha de puesta o de consumo preferente (1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 8: Código del huevo.



Fuente: El Gran Libro del Huevo (1)

1.1.8 Comercialización

En la Unión Europea, los huevos que se venden deben cumplir las normas nacionales aplicables y los reglamentos comunitarios sobre su comercialización. Esta legislación define los criterios de calidad, peso, frescura, envasado y etiquetado. Como se ha comentado anteriormente, se consideran aptos para el consumo humano directo los huevos frescos, denominados huevos de categoría A (1).

Los envases de huevos frescos deben presentar la siguiente información en un lugar visible:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

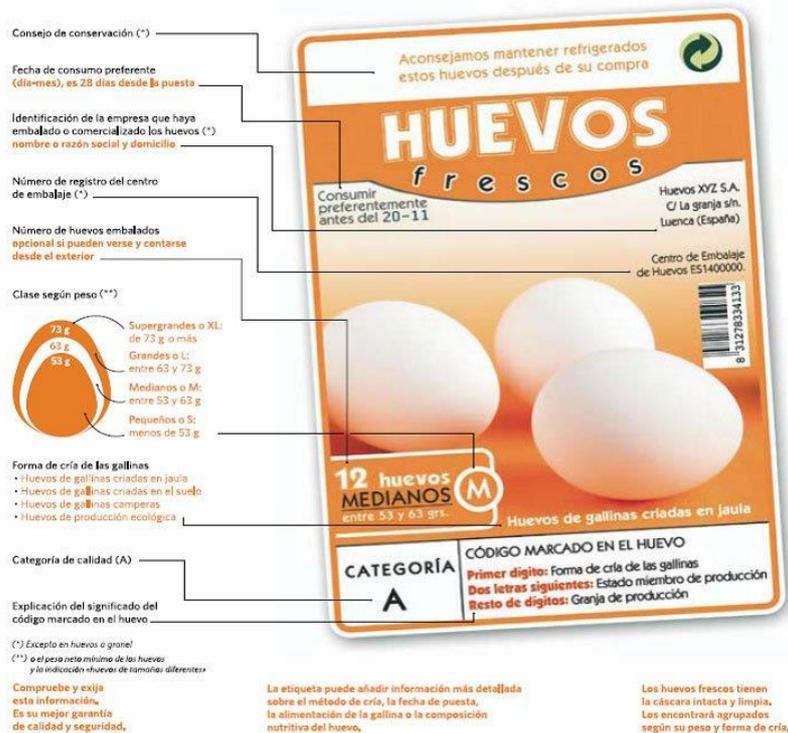
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 9: Etiquetado del huevo.



Fuente: El Gran Libro del Huevo (1)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.2 ALERGIA A ALIMENTOS

1.2.1 Breve reseña histórica.

El testimonio registrado más antiguo sobre alergia alimentaria es recogido en China, en el año 2500 a. C cuando el *Emperador Shen-Nung* advertía que las mujeres embarazadas no debían comer carne ni mariscos; los motivos de dicha prevención son desconocidos (8).

Fueron médicos griegos los que, al intuir la existencia de un modo especial de respuesta en el organismo de las personas alérgicas, idearon el término *idiosynkrasia*, que deriva de *idios* (propio), *sun* (son) y *krasis* (temperamento) para referirse al propio comportamiento en virtud del cual se distingue uno de los demás. *Hipócrates* (460-370 a. C) describió síntomas como las molestias abdominales, las cefaleas y “la contaminación de la sangre por bilis” tras la ingesta de leche de vaca. También se refirió al queso como «Algunos pueden comer a la saciedad sin que les ocasione ningún mal, pero otros no lo soportan bien» (9).

Pedáneo Dioscórides, médico y naturalista griego del siglo I d. C y el escritor latino *Cayo Plinio Segundo el Viejo* (23-79 d. C) describieron la acción dañina de los plátanos para la salud de algunas personas, atribuyéndola erróneamente a los pelos que crecen en sus hojas (9).

Tito Caro Lucrecio, poeta latino (siglo I d. C), en su poema *De Rerum Natura* (De la naturaleza de las cosas), escribió «Lo que es alimento para algunos, puede ser para otros un veneno violento» (9).

El médico de gladiadores y cámara del emperador Marco Aurelio, *Claudio Galeno de Pérgamo* (129-199 d. C), llamó la atención sobre la aparición de síntomas alérgicos después de ingerir leche de cabra (8).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

En el *Talmud*, código civil y religioso del judaísmo rabínico escrito entre los siglos III y V, en su versión babilónica se dan instrucciones precisas sobre cómo combatir una alergia intestinal al huevo, mediante preparaciones adecuadas de clara de huevo (8).

Siglos después, en la Edad Media, se utilizó el término «*antipatía*» para designar reacciones adversas a elementos tan variados como las plantas, los animales, los olores o ciertos alimentos (8).

En 1480, antes de su coronación, el *rey Ricardo II de Inglaterra* aceptó una taza de fresas como presente de sus lores y las comió en su presencia. Hora más tarde convocó al Consejo de Estado para hacer ver a los allí presentes que sufría una reacción en el tórax consistente en zonas enrojecidas y prominentes que le causaban un gran picor y que, según él, se debían a un intento de envenenamiento por parte de uno de sus colaboradores más allegados, que fue condenado a muerte (9).

Johann Christian Bautzmann, médico de Kiel, describió en 1689 que «muchos comen con avidez marisco sin sufrir daño alguno. He visto, sin embargo, algunas mujeres, muchachas jóvenes y niños, los cuales, cada vez que comen marisco, se sienten mal; experimentan dolores de corazón; sudor es frío; tienen tendencia a desmayarse y se quejan de hinchazón en el vientre, la cara y las extremidades, lo que hace temer por su vida» (8).

En 1841, *Conrad Heinrich Fuchs* (1803-1855), comentó el papel que ciertos alimentos podían desempeñar en el desencadenamiento de la erupción de ronchas en la piel, expresándose así «Hay, empero, individuos que presentan esta forma de urticaria cuando comen ciertos manjares, como fresas, frambuesas, miel, almendras dulces, totalmente inocuos para la otra gente ...» (9).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

El término *anafilaxia* (reacción alérgica grave) fue acuñado en 1902 por el catedrático francés de la Universidad de La Sorbona, **Charles Robert Richet** (1850-1935) premio Nobel de Medicina (1913), para referirse a ese modo de reaccionar por parte de algunos individuos: «muchos venenos poseen la notable propiedad de aumentar en lugar de disminuir la sensibilidad del organismo frente a su acción» (9,10).

El médico austríaco **Clemens Peter Freiherr von Pirquet von Cesenatico** (1874-1929) introdujo en 1906 el término alergia en un artículo titulado '*Allergie*', publicado en la revista alemana *Münchener Medizinische Wochenschrift* el 24 de julio de 1906 (11), justificando su aportación con estas palabras "Necesitamos un nuevo término más general para describir el cambio experimentado por un organismo tras su contacto con un veneno orgánico, bien sea vivo o inanimado. Para expresar este concepto general de un cambio en el modo de reaccionar, yo sugiero el término *alergia*. En griego *allos* significa 'otro', y *ergon* 'una desviación del estado original' (9).

El primer caso de desensibilización se publica en el *Lancet* en el año 1908 bajo el título "*A case of egg poisoning*" (12) donde se describe a un paciente con síntomas de anafilaxia tras ingesta de mínimas cantidades de huevo. Especifica como realiza un tratamiento mediante la ingesta de cantidades progresivamente crecientes de clara hasta conseguir alcanzar tolerancia a un huevo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.2.2 Generalidades

La definición de reacción alérgica a un alimento y su clasificación ha sido modificada a lo largo de los años. Las distintas terminologías y clasificaciones propuestas han estado basadas en la naturaleza de la reacción y en el mecanismo fisiopatológico implicado.

El término alergia a los alimentos se refiere a una respuesta inmunológica dirigida a un alimento (13).

En 1995, El Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), elaboró un documento de opinión (*position paper*) en el que propone una nueva clasificación de las reacciones adversas a alimentos, según los mecanismos implicados (14). Se denominó reacción adversa alimentaria a cualquier reacción anómala producida por la ingestión de un alimento. Éstas pueden ser *tóxicas* (afectan a cualquier individuo cuando se administra una dosis suficiente) y *no tóxicas* (dependen de una susceptibilidad individual). Estas últimas las subclasifica en *inmunológicas (alérgicas)* o *no inmunológicas (intolerancias)*. Dentro de las reacciones mediadas inmunológicamente (alérgicas) distingue *reacciones mediadas por la IgE* y reacciones mediadas por otros *mecanismos inmunológicos en los que no participa la IgE*. Finalmente, las reacciones tóxicas no inmunológicas (intolerancias) las clasifica según el mecanismo implicado en *enzimáticas, farmacológicas* (por sustancias añadidas a los alimentos o presentes en ellos de forma natural) e *indeterminadas* (14).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

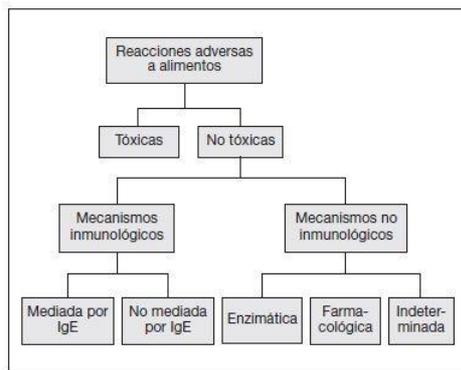


Fig. 1. Reacciones adversas a los alimentos. Clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica (1995).

Fuente: Capítulo 11. Epidemiología e historia natural de la alergia a los alimentos. Tratado de Alergología. Ed. Ergon. 2015.

La Comisión de nomenclatura de la EAACI revisa, en 2001, la clasificación y define cualquier reacción adversa a alimentos como ‘*Hipersensibilidad*’, distinguiendo aquellas reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, que clasifica como ‘*Reacciones alérgicas*’ y las no mediadas inmunológicamente a las que denomina ‘*Hipersensibilidad no alérgica*’ (16). En 2003 esta clasificación es refrendada por el Comité Revisor de Nomenclaturas de la Organización Mundial de Alergia (World Allergy Organization) y es la más aceptada en los últimos años (17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

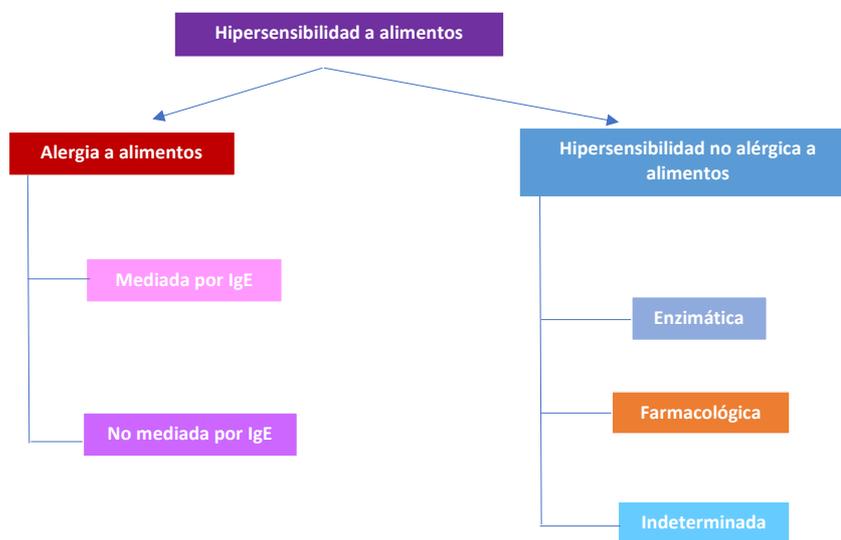
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Figura 10: Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI, refrendada por la WAO.



El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas americano (NHIA), en el año 2010, definió la alergia alimentaria como “efecto adverso en la salud que surge de una respuesta inmunológica específica que se reproduce tras la exposición a un alimento” (18), incluyendo en la definición las respuestas inmunológicas mediadas por IgE, las no mediadas por IgE o la combinación de ambas, de acuerdo con las guías internacionales (18,19,20).

En base a esta clasificación, las reacciones alérgicas producidas por los alimentos se dividen en los siguientes grupos: las reacciones IgE mediadas, las reacciones no IgE mediadas y las reacciones por mecanismo mixto.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Tabla 4: Reacciones mediadas por IgE.

<i>Hipersensibilidad tipo I</i>	<i>IgE mediadas</i>
<i>Latencia</i>	< 2 horas
<i>Clínica</i>	Urticaria, prurito, angioedema, rinoconjuntivitis, broncoespasmo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, síncope, disminución del nivel de conciencia, estado confusional. Anafilaxia

- Tabla 5: Reacciones no mediadas por IgE.

<i>Hipersensibilidad tipo II</i>	<i>No mediadas por IgE</i>
<i>Hipersensibilidad tipo IV</i>	<i>ENTEROPATÍA</i>
<i>Latencia</i>	Curso insidioso: horas o días
<i>Clínica</i>	Vómitos, diarrea crónica, dolor abdominal, signos de malnutrición, edema, retraso pondero-estatural.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

	<i>No mediadas por IgE</i>
	ENTEROCOLITIS
<i>Latencia</i>	Agudo 2-4 horas
<i>Clínica</i>	Vómitos, afectación del estado genera, hipotensión, con/sin diarrea, posibilidad de shock.
	<i>No mediadas por IgE</i>
	PROCTOCOLITIS
<i>Latencia</i>	Curso insidioso
<i>Clínica</i>	Sangre en heces, buena ganancia pondero-estatural.

Existen otras entidades clínicas que pueden aparecer como manifestaciones de la alergia a alimentos que pueden estar mediadas o no por IgE, como son la dermatitis atópica, el reflujo gastroesofágico y le Esofagitis/Gastritis Eosinofílica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata Fecha: 11/07/2021 13:19:59
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

María de las Maravillas Aguiar Aguiar Fecha: 15/07/2021 11:36:36
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

- Tabla 6: Reacciones por mecanismo mixto.

Mecanismo Mixto

DERMATITIS ATÓPICA

<i>Latencia</i>	Horas-Días
<i>Clínica</i>	Eccema
<i>Mecanismo Mixto</i>	
ERGE (Enfermedad por reflujo gastroesofágico)	
<i>Latencia</i>	Horas-Días
<i>Clínica</i>	Regurgitación intensa, rechazo.
<i>Mecanismo Mixto</i>	
ESOFAGITIS/GASTRITIS EOSINOFÍLICA	
<i>Latencia</i>	Insidioso
<i>Clínica</i>	Vómitos postprandiales, dolor, disfagia, impactación esofágica, anorexia.

Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos abarcan desde síntomas cutáneos, que son los más frecuentes, hasta manifestaciones clínicas como la anafilaxia, que puede poner en riesgo la vida de los pacientes (22).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.2.3 Epidemiología de Alergia a Alimentos

A pesar de que en las últimas décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la alergia alimentaria, sigue existiendo una notable incertidumbre en cuanto a su incidencia y prevalencia reales, así como en su tendencia temporal. Esto se debe a múltiples factores: confusión en la terminología, variabilidad en la definición de alergia a alimentos, diferencias en el diseño de los estudios que imposibilitan su comparación y en los instrumentos de medida aplicados.

Para poder establecer con cierta exactitud la prevalencia de la alergia alimentaria mediada por IgE, es necesario confirmar la reactividad clínica al alimento mediante el patrón oro (*gold standar*) prueba de provocación oral doble-ciego controlado con placebo (PODCCP). Por lo tanto, mientras no se dispongan de estudios en los que se realice esta prueba para el diagnóstico de los pacientes, habrá que realizar revisiones sistemáticas para informar sobre las estimaciones de frecuencia de la enfermedad (23).

Según estudios poblacionales recientes, se estima que la alergia a los alimentos afecta del 1% al 3% de la población general y que es más frecuente en los niños menores de tres años, en los que la prevalencia puede llegar hasta el 8% (23,24,25,26). Sin embargo, las diferencias en el diseño de los estudios y en los criterios diagnósticos dificultan las comparaciones.

La prevalencia de la alergia alimentaria y su distribución varía entre las distintas áreas geográficas debido entre otros factores a la dieta, la diferencia en los hábitos de consumo, la edad de introducción y la forma de preparación de los alimentos (28).

Otros factores que parecen influir en la mayor o menor prevalencia de alergia a alimentos son la raza, frecuencia de atopia en la población, factores genéticos (HLA y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

determinados genes), el uso de medicación antiácida y la disminución del consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y vitamina D (29).

En 2005 se diseña un estudio para investigar la prevalencia de alergia a alimentos en población general en la Unión Europea “Europrevall”. El estudio se llevó a cabo siguiendo la misma metodología en todos los países participantes incluyendo, cuestionarios, determinaciones in vivo e in vitro y provocación oral para el diagnóstico (28). Los datos publicados de prevalencia de sensibilización a cada uno de los alimentos recogidos varían desde 21,9% de prevalencia en Italia, hasta 7,7% en Islandia. Según este estudio la frecuencia de alergia a alimentos en la población española se sitúa en el 11,1% (30).

Aunque es difícil establecer una cifra, es una constante en la mayoría de los estudios publicados que la prevalencia de alergia a alimentos está aumentada en los últimos años.

El estudio *Alergológica* realizado con la misma metodología en sus tres ediciones *Alergológica 92, 2005 y 2015*, es muy útil para obtener tendencias de frecuencia de enfermedad. Comparándolos se constata que la alergia a los alimentos se ha duplicado en nuestro país en poco más de un decenio, pasando de una prevalencia de 3,6% en 1992 al 7,4% en 2005 y al 11,4 en 2015 (Tabla 7) (31).

- Tabla 7: Cambios en la prevalencia de enfermedades por alergia a alimentos atendidas en las consultas de alergología en 1992,2005 y 2015 (31).

A2015 IC (95%)	A2005 IC (95%)	A1992 IC (95%)
11,4% (10,3-12,6%)	7,4% (6,7-8,1%)	4,0% (3,4-4,6%)

Fuente: Alergológica 2015

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

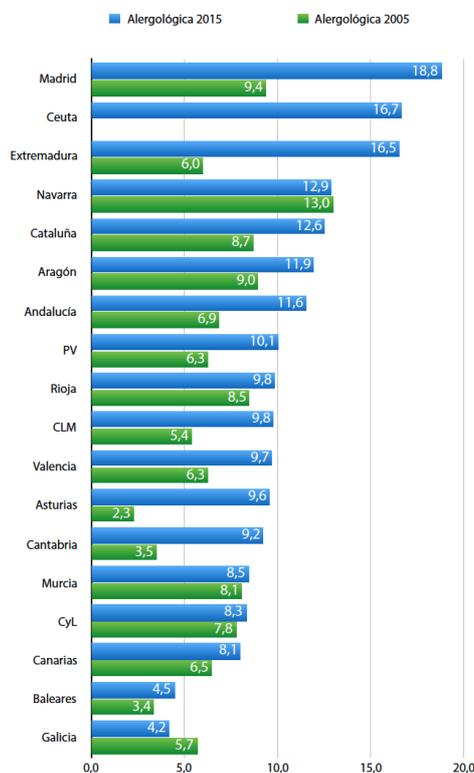
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prevalencia por comunidades autónomas y por regiones se observa en las **Figura 11** y **Figura 12** que representan los dos últimos estudios de Alergológica 2005 y 2015. Destaca que en todas las regiones aumenta su prevalencia y en algunas regiones como Madrid y Extremadura casi se ha duplicado el porcentaje de pacientes que consultan por alergia a alimentos. Al comparar los tres estudios en todas las regiones se observa que la prevalencia se ha incrementado.

➤ **Figura 11: Prevalencia de alergia a los alimentos por comunidades autónomas en Alergológica 2015 y Alergológica 2005 (31).**



Fuente: Alergológica 2015

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

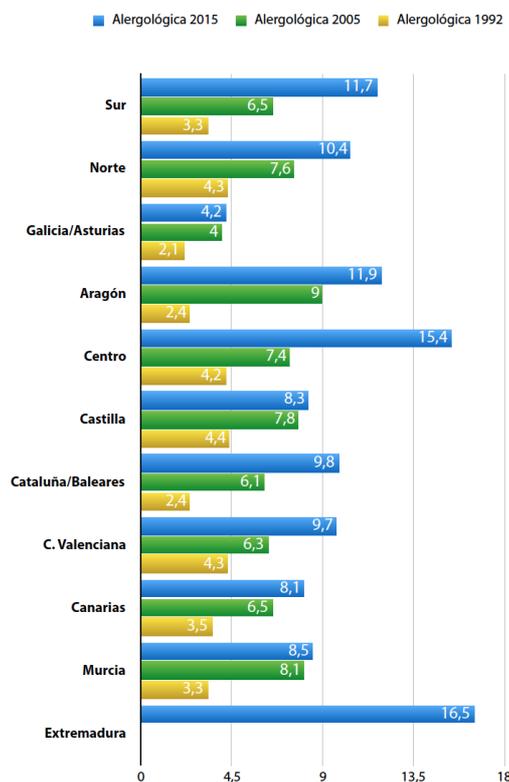
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 12: Prevalencia de alergia a alimentos por regiones en Alergológica 2015, Alergológica 2005 y Alergológica 1992 (31).



Fuente: Alergológica 2015

En cuanto a la prevalencia de la alergia a los alimentos por grupos de edad en España, es destacable el aumento en el diagnóstico de alergia a alimentos en la población de adultos jóvenes entre 21 y 41 años. Así mismo se observa una pérdida del pico de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

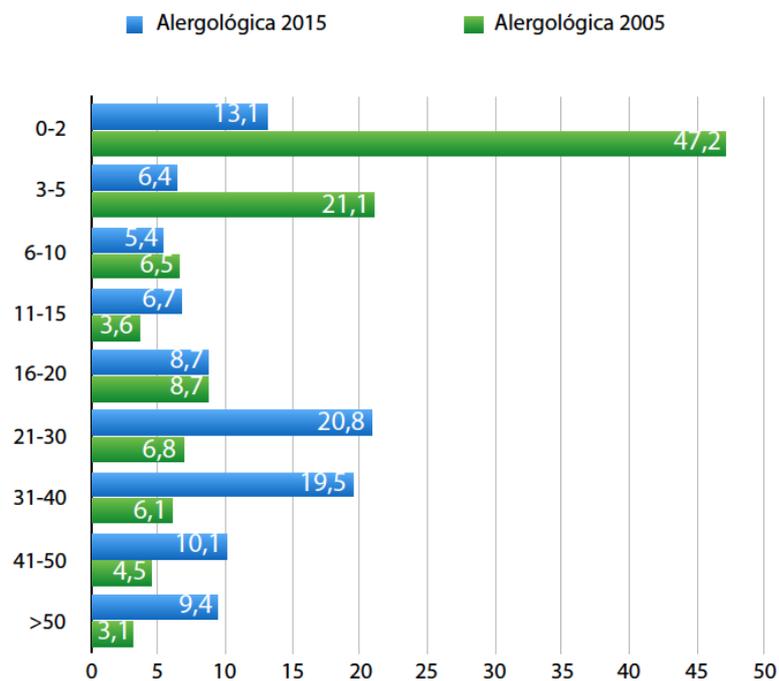
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

frecuencia entre 0-2 años y de 3-5 años en las dos versiones Alergológica (2005 y 2015). Esta diferencia parece explicarse porque en la última versión del estudio se incluyeron menos pacientes con edades inferiores a los 14 años (**Figura 13**) (31).

➤ Figura 13: Prevalencia de alergia a alimentos por grupos de edad (31).



Fuente: Alergológica 2015

En la **Tabla 8** se recogen las principales causas de alergia alimentaria en España por orden de frecuencia. Las frutas, los frutos secos y los mariscos son los grupos de alimentos más frecuentes (31).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Tabla 8: Causa de alergia alimentos en Alergológica 2005 y Alergológica 2015
 (31).

Causas	Alergológica 2015	Alergológica 2005
Frutas	44,7	33,3
Frutos secos	28,4	26,0
Mariscos	14,8	22,0
Huevo	9,8	16,0
Leche	11,2	13,8
Pescado	10,0	9,8
Legumbres	3,0	7,0
Hortalizas	5,1	7,0
Cereales	2,1	3,3
Espicias	0,6	1,6
Otros	7,9	6,5

Fuente: Alergológica 2015

Las rosáceas fueron las frutas que más reacciones indujeron, el 59,4% (70,7% en Alergológica 2005) de las inducidas por las frutas y el 25,7% (23,6% en Alergológica 2005) de todas las reacciones a alimentos incluidas en el estudio. En las reacciones por mariscos, el 93,6% (85,2% en Alergológica 2005) fueron inducidas por los crustáceos y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

el 13,3% (18,7% en Alergológica 2005) de todas las reacciones a los alimentos del estudio (Tabla 8) (31).

En un análisis comparativo entre los tres estudios Alergológica 1992, 2005 y 2015, al analizar los alimentos implicados en los distintos grupos de edad (Tabla 9), observamos que los alimentos en frecuencia son los mismos, y prácticamente mantienen las mismas posiciones en cuanto a porcentaje (Figura 14).

- Tabla 9: Causa de alergia a alimentos en Alergológica 2005 y Alergológica 2015 (31).

Etiología	Alergológica 2015				Alergológica 2005			
	0-2	3-5	6-15	>15	0-2	3-5	6-15	>15
Leche	51,2	27,8	8,6	2,9	62,8	13,7	9,8	13,7
Huevo	26,8	16,7	25,7	2,5	36,8	42,1	12,3	8,8
Frutas	14,6	22,2	57,1	52,9	0,8	3,3	10,8	85,1
Pescado	12,2	5,6	14,3	9,8	8,3	25,0	8,3	58,4
Frutos secos	9,8	44,4	31,4	30,4	0,0	12,6	14,8	72,6
Legumbres	7,3	5,6	2,9	2,5	0,0	7,7	46,1	46,2
Cereales	4,9	0,0	2,9	2,0	9,1	0,0	27,3	63,6
Hortalizas	2,4	0,0	0,0	7,8	0,0	3,8	3,8	92,4
Mariscos	2,4	16,7	8,6	17,7	0,0	5,1	5,1	89,8
Espicias	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	100,0

Fuente: Alergológica 2015

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Se mantiene una diferencia en la etiología entre los adultos (>15 años) y los niños (<15 años), incluso dentro de la población infantil hay claras diferencias en los primeros cinco años de vida. En Alergológica 2015 la mitad (casi dos tercios en Alergológica 2005) de las reacciones producidas por la leche de vaca se dan en los dos primeros años de vida, en relación con la introducción de las fórmulas adaptadas en los lactantes. El 43,5% (78,9% en Alergológica 2005) de las reacciones al huevo se producen en menores de cinco años. Estos dos alimentos son las principales causas de alergia en los menores de cinco años y muy especialmente en los dos primeros años de vida.

La frecuencia de reacciones a la leche y al huevo va disminuyendo progresivamente con la edad, reflejando el desarrollo de tolerancia a estos alimentos. La cronología en la introducción de los alimentos en la dieta, y por otro lado la diferente evolución natural de la alergia a unos y otros alimentos explican estas diferencias. Las reacciones al pescado comienzan en los dos primeros años de vida en relación coincidiendo con la introducción del pescado en la dieta. Por otro lado, la alergia a las frutas y los frutos secos es más frecuentes a partir de la adolescencia y siendo los dos alimentos que producen más reacciones alérgicas en la población adulta. Por último, más del 90% de los casos de alergia a los mariscos, las hortalizas y las especias se da en adultos y adultos jóvenes. Sin embargo, es de destacar en los mariscos en Alergológica 2015 un desplazamiento de esta alergia a edades más tempranas de la vida.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

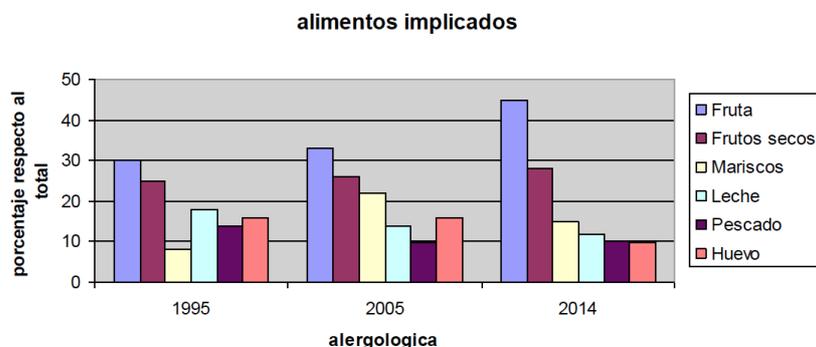
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 14: Evolución de los alimentos más frecuentemente implicados (31).



Fuente: Alergológica 2015

Se observa un aumento progresivo de la alergia a las frutas secas y frutas y una disminución en frecuencia de la leche y huevo, manteniéndose el pescado. Esto se explica por el porcentaje inferior de pacientes pediátricos (< 15 años) incluidos en el estudio un 17% de la muestra. La mediana de edad en Alergológica 2015 (**Figura 15**) se sitúa en 33 años y sólo un 3% de los pacientes incluidos tiene menos de cinco años, rango de edad en la que es más frecuente la alergia a leche y huevo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

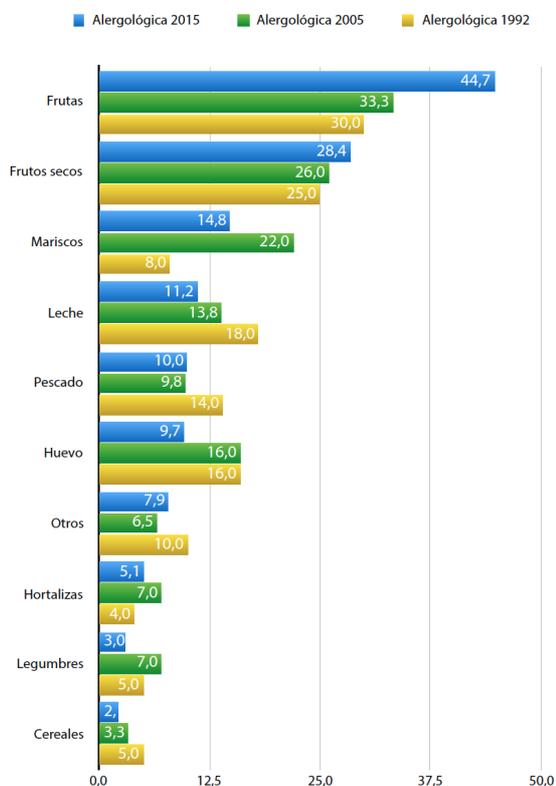
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 15: Causas de la alergia a los alimentos en Alergológica 1992, 2005 y 2015

(31).



Fuente: Alergológica 2015

Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones cutáneas fueron las más observadas en los pacientes alérgicos a los alimentos, 57,9% (65,3% en Alergológica 2005), seguidas por el Síndrome de la alergia oral (SAO) en el 37,2% (33,6% en Alergológica 2005) y los síntomas digestivos en el 19,1% (24,7% en Alergológica 2005). Un 12,1% (17,9% en Alergológica 2005) de los pacientes presentó anafilaxia y en casi un 1% de casos el cuadro fue de anafilaxia inducida por ejercicio (**Figura 16**) (31).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

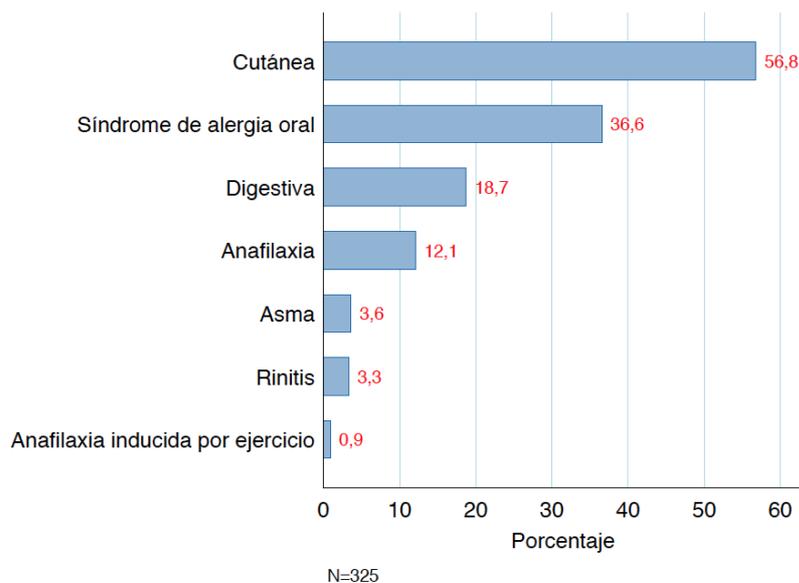
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 16: Forma clínica de presentación de la alergia a los alimentos en Alergológica 2015 (31).



Fuente: Alergológica 2015

Dentro de las manifestaciones cutáneas, la urticaria/angioedema fue la más común, 55,2% de los pacientes (43,4% en Alergológica 2005), seguida por la urticaria de contacto, 25,7% (29,8% en Alergológica 2005) y la dermatitis atópica, 5,5% (7,0% en Alergológica 2005). En la **Figura 17** se desglosa las manifestaciones clínicas por alimentos. En Alergológica 2015 el alimento que con más frecuencia produce anafilaxia es el pescado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

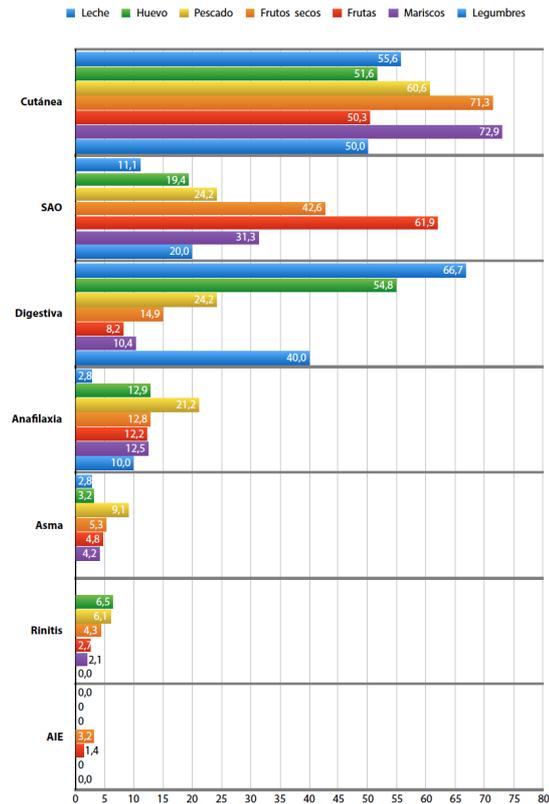
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 17: Forma clínica de presentación desglosada por alimentos en Alergológica 2015 (31).



Fuente: Alergológica 2015

En cuanto a la evolución de la alergia a los alimentos y a su historia natural, los estudios previos reflejan que la alergia a leche y huevo, desarrollada en los primeros años de vida, evolucionan a la tolerancia en la mayoría de los casos, alcanzando la tolerancia de forma espontánea en la primera infancia hasta un 80% de los pacientes en el caso de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

la leche y en torno a un 50 % en el caso del huevo (31,32). Estudios más recientes señalan que la tolerancia espontánea en pacientes alérgicos a estos alimentos se consigue tan sólo en un 19 % de los casos (31).

La alergia a pescados, mariscos, frutas y frutos secos, tienen menor frecuencia de evolución a la tolerancia, persistiendo en la mayoría de los casos a lo largo de toda la vida.

Por lo tanto, en el momento actual podemos concluir que la alergia a alimentos está aumentando en frecuencia y en duración, representando un importante problema de salud con una alta repercusión en la calidad de vida e impacto socioeconómico (33).

1.2.4 Mecanismo inmunológico implicado en la alergia a alimentos

El desarrollo de la alergia alimentaria se produce en varios pasos y requiere repetidas exposiciones al antígeno alimentario.

Según su origen, los alérgenos alimentarios pueden clasificarse en:

- Tipo 1: proteínas alimentarias estables a la digestión que causan sensibilización a través de la ingesta o la piel (34,35).
- Tipo 2: proteínas lábiles, consecuencia de una sensibilización vía respiratoria (36,37).

El **tracto gastrointestinal (TGI)** desarrolla dos funciones básicas: *nutritiva* e *inmunológica*. El TGI selecciona los nutrientes esenciales para el organismo, promueve respuestas defensivas frente a agentes microbianos y evita reacciones inmunológicas frente a proteínas alimentarias y bacterias de la flora intestinal (38). Tiene un papel

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

fundamental en la patogénesis de la alergia alimentaria, ya que es necesaria una supresión inmunológica mediada por células T que dé lugar a la tolerancia oral (39).

El TGI es el órgano inmunológico más grande del organismo y forma parte de un sistema inmunológico de mucosas denominado *tejido linfático asociado a mucosas (MALT)*. El **MALT** consiste en una extensa red de células (linfocitos, células presentadoras de antígenos, células estromales y otras células inmunes de la lámina propia) y productos celulares, localizada en las superficies de mucosas, que protegen a nuestro organismo de sustancias extrañas potencialmente perjudiciales (40).

En cada lugar del MALT existen dos zonas (38):

- Zonas inductoras: facilitan la entrada, procesamiento y presentación del antígeno para la inducción de una respuesta inmunitaria. Se componen de tejidos linfáticos secundarios localizados en las vías respiratorias superiores y el TGI. En este último existen dos tipos de zonas inductoras: la lámina propia en el intestino proximal y las placas de Peyer (PP) del intestino delgado distal (íleon) (41). Las células que participan en estas zonas inductoras son las *células dendríticas* que pueden captar directamente proteínas y presentarlas como antígenos a los *linfocitos T (LT)* o ser activadas por las *células M* de las placas de Peyer. De esta forma se ven activados *linfocitos CD4+* y *CD8+*, produciendo una respuesta inmune (14).
- Zona efectora: son aquellas donde residen y realizan su función los linfocitos B (LB) y los linfocitos T(LT) específicos de antígeno. Estas zonas están compuestas por células linfoides de la lámina propia del TGI, vías respiratorias superiores, tejidos glandulares secretores y tractos reproductores.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Una vez que se produce la exposición inicial al antígeno en las zonas inductoras del MALT, los linfocitos abandonan las zonas de inducción para establecerse en los tejidos mucosos efectores.

- Figura 18: Captación de los antígenos proteicos por los diferentes tipos de células, dependiendo de sus características. Zonas de captación de antígenos: A) Los antígenos pueden ser captados por las células dendríticas y procesados en el lumen. B) Los antígenos particulados son captados por las células M que recubren las placas de Peyer y son entregados a las células dendríticas en la región subepitelial y, posteriormente, a los folículos de células B. C) Antígenos solubles pueden atravesar el epitelio por rutas transcelulares o paracelulares y encontrarse con células T o macrófagos en la lámina propia o alcanzar la circulación (37).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

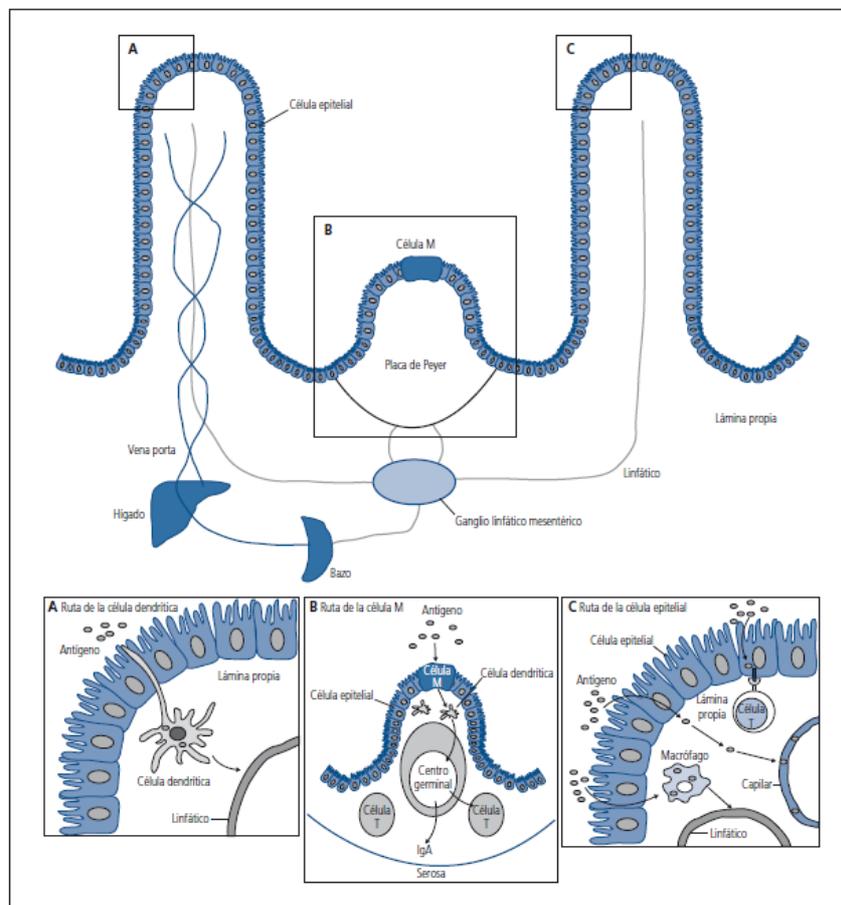
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Fuente: Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 3-12 (37).

Incluidos en este sistema MALT se encuentran el tejido linfático asociado al intestino (GALT), la piel (SALT), al tejido bronquial (BALT), al tejido nasofaríngeo (NALT), al tejido mamario ya otros tejidos mucosos glandulares (lagrimal, genitourinario) (14,42).

En el TGI se produce la digestión de macromoléculas (proteínas alimentarias) para ser absorbidas con posterioridad. Diversos estudios indican que, en niños atópicos, las macromoléculas podrían también traspasar la barrera intestinal como *proteínas intactas*,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

interaccionar con el sistema inmune intestinal local y ser transportadas a otros lugares del organismo (43,44,45,46). A este paso de proteínas intactas se le denomina *perabsorción*.

Se ha demostrado que este aumento de permeabilidad es causado por un daño mucoso debido a una inflamación local. La entrada normal de macromoléculas en el TGI está regulada por las células M, que cubren las placas de Peyer y muestran el antígeno al tejido linfático subyacente (14,47).

La *perabsorción* se produce de forma fisiológica en determinadas ocasiones como por ejemplo ocurre en el recién nacido con las inmunoglobulinas maternas y los factores de crecimiento.

La cantidad de macromoléculas que son absorbidas por el tracto intestinal de forma fisiológica en un adulto sano se estima en torno al 2% de todos los alimentos ingeridos (14).

La proteína intacta es absorbida a través de la mucosa, donde interactúa con LB y LT directamente o a través de células presentadoras de antígeno (CPA) del TGI y se determinará si son reconocidas y procesadas, desencadenando una respuesta inmunológica, o si habrá una ausencia de esta respuesta determinando una tolerancia (48).

La mayoría de las proteínas absorbidas por el intestino delgado son presentadas a los LB y LT por las células presentadoras de antígenos a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II).

En la interacción de los antígenos con los linfocitos, ya sea de forma directa o a través de las células presentadoras de antígenos, intervienen también muchas señales coestimuladoras (citocinas, péptidos vasoactivos y anticuerpos) que han demostrado ser necesarias para que se produzca la alergia alimentaria, ya que la presentación de los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

antígenos sin esta coestimulación inhibe la activación del LT, evitando el proceso inflamatorio en el órgano diana y dando lugar al fenómeno de tolerancia alimentaria (49).

Se han apreciado diferentes mecanismos responsables de la producción de reacciones alérgicas alimentarias:

- Una polarización de los LT en Th2 y una deficiencia en la regularización.
- Una activación de las células dendríticas que producirán, a su vez, una activación de LB y la inducción de respuestas primarias Th2 a alérgenos. La resistencia a la apoptosis que presentan estas células contribuye a la generación y mantenimiento de la alergia IgE mediada.
- La IL-33: induce la producción de IL-4, IL-6 e IL-13 en basófilos y de IL-5 e IL-13 en mastocitos.
- La *linfopoyetina estromal tímica* (TSLP) es una citocina que ha demostrado activar la expresión del ligando OX40 en células dendríticas, dando lugar a la diferenciación Th2.

Las proteínas que escapan a la digestión alcanzan el íleon terminal y son procesadas por las células presentadoras de antígeno tras su paso a través de las células M. Los linfocitos LB y LT de la placa de Peyer son activados a través de las señales de moléculas MHC-II de las células dendríticas, determinando una activación inmunológica de linfocitos CD4+. Estos linfocitos activados van al ganglio linfático donde se encuentran con LB y LT homólogos y penetran en la sangre a través del conducto torácico (43). De ahí, estos linfocitos migran a cualquiera de los órganos diana específicos que componen el MALT, lo que se conoce como asentamiento (homing) (43) y que viene dado por moléculas de adhesión que dirigen a los LB y LT a un determinado órgano. En este lugar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

de asentamiento, los LB y LT que se encuentren con el antígeno alimentario serán inmunológicamente activados, produciendo la liberación de productos (anticuerpos, citocinas y péptidos vasoactivos) que originarán una reacción inflamatoria en el órgano afectado y manifestaciones clínicas (14).

Tras atravesar el TGI el sistema inmunológico reconocerá únicamente una porción de la proteína, esta porción se denomina epítipo (28,53). Existen dos tipos de epítopos: “Epítopos lineales” si están formados por varios residuos de aminoácido adyacentes en la cadena polipeptídica y “Epítopos conformacionales” si están constituidos por residuos de aminoácidos que no están en una secuencia, pero quedan espacialmente yuxtapuestos al plegarse la proteína. Los epítopos lineales permanecen permanecer intactos y reconocibles, tras la digestión parcial de las proteínas. Los epítopos conformacionales sin embargo no se expondrán cuando la proteína pierda su estructura plegada, es decir no estarán accesibles si la proteína está desnaturalizada

Las modificaciones que alteren la estructura de las proteínas pueden dar lugar a la aparición de nuevos epítopos, no presentes no presentes en la proteína nativa y se denominan ‘*Neoantígenos*’ (28,54).

Los productos de la proteólisis y las proteínas intactas son reconocidas por las células del sistema inmune de la mucosa intestinal dando lugar a dos tipos de respuesta inmune: “Tolerancia oral” o “Alergia” (37).

1. **Tolerancia oral:** en condiciones normales se produce tolerancia oral. En el desarrollo de tolerancia pueden estar implicados distintos mecanismos inmunológicos entre los que encuentran (54,55):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

-
- a. Tolerancia mediante inducción de células T: la administración de dosis bajas de antígeno se observa la aparición de un subtipo de linfocitos CD4+ denominadas células Treg que muestran en su superficie además de CD4+ y CD25+ el factor de transcripción FOXP3. La presencia de células Treg favorece la secreción de IL-10 y TGF β , que suprime la proliferación y producción de IgE e induce la producción de IgG4 e IgA, por lo tanto, regulan la actividad de los linfocitos Th2 induciendo un estado de tolerancia.
- b. Tolerancia mediante anergia o delección clonal: se produce en presencia de altas dosis del alérgeno. El mecanismo inmunológico implicado, aunque no es bien conocido, implica la presentación incompleta (ausencia de segunda señal) o el bloqueo de alguna molécula coestimuladora a los linfocitos, lo que hace que tras la unión Ag-Ac no se produzca la posterior cascada de señales necesaria para el desarrollo de la respuesta inmune.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

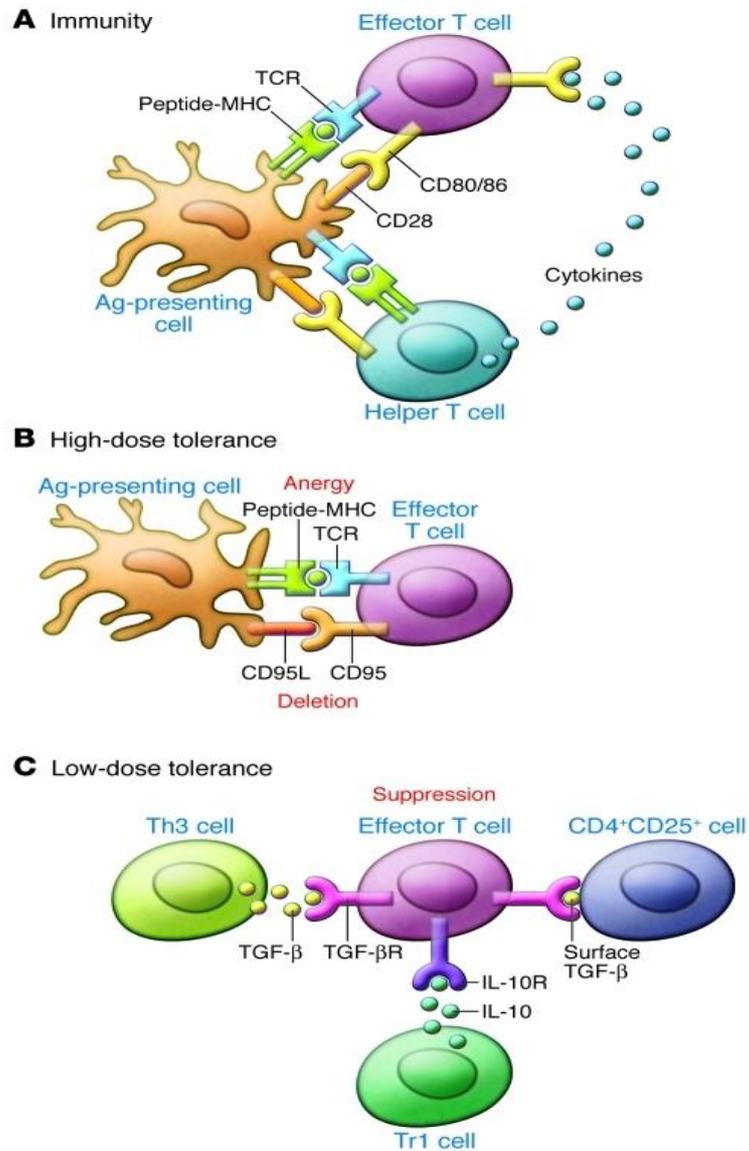
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 19: Mecanismo inmunológico implicado en la tolerancia (56).



Fuente: Food Allergy. Wang J, Sampson SA. Food Allergy. J. Clin. Invest. 2011 Mar;121: 827-35 (56).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Mecanismos de tolerancia oral.

(A) La generación de una respuesta inmune requiere la unión del receptor de células T con complejos péptidos-MHC en presencia de moléculas costimulatorias apropiadas (CD80 y CD86) y citoquinas. (B) Con altas dosis de antígeno oral, la unión del receptor de células T puede ocurrir en ausencia de costimulación o en presencia de ligandos inhibitorios (ligando CD95 y CD95), lo que conduce a la anergia o eliminación, respectivamente. (C) Dosis bajas de antígeno oral conducen a la activación de células T reguladoras, que suprimen las respuestas inmunes a través de citoquinas supresoras solubles o asociadas a la superficie celular (IL-10 y TGF- β).

2. **Alergia:** en ocasiones, el paso de estas proteínas, producen el desarrollo de una respuesta alérgica. Las proteínas no digeridas alcanzan el íleon terminal en el que tras atravesar la barrera intestinal serán procesadas por las células presentadoras de antígeno y presentadas junto a moléculas del MHC-II al linfocito T, CD4+. Los linfocitos producen interleuquinas entre las que se encuentran IL-4, IL-13 que favorecen el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas y la producción de IgE por parte de los linfocitos B lo que en el ambiente adecuado de señales coestimuladoras dará lugar a la producción de la respuesta alérgica (28,58).

El equilibrio entre tolerancia (supresión) y alergia depende de diversos factores:

- **Sexo:** mayor incidencia en varones.
- **Raza/etnia:** incidencia incrementada en niños asiáticos y de raza negra.
- **Atopia:** mayor incidencia en enfermedades asociadas tipo dermatitis atópica, asma o rinitis.
- **Genética:** influencia del HLA, presencia de genes específicos que podrían aumentar la permeabilidad intestinal (28), variaciones genéticas del receptor β -1 de la IL-12 y de los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

genes de la linfopoyetina estromal tímica, polimorfismos del gen codificante de la IL-4, mutaciones del gen de la filagrina, entre otros.

- Naturaleza y dosis de antígeno: altas dosis, incluso en dosis única, puede producir anergia de los linfocitos, mientras que una exposición a baja dosis, repetidas, induce desarrollo de células T reguladoras (52).

- Factores relacionados con el alimento: favorecen una digestión incompleta: peso molecular menor de 70Kd, glicosilación, ingesta abundante de comida, epítomos lineales, resistencia a la desnaturalización térmica o química, solubilidad en agua. Las características bioquímicas de un alérgeno alimentario no pueden explicar por sí solas su alergenicidad, ya que solo una pequeña parte de los pacientes expuestos a ellos desarrollan esta enfermedad.

- Edad de la primera exposición antigénica: cuanto más tarde se introduzca, más riesgo de presentar alergia (53,54).

- Frecuencia de administración: múltiples dosis pequeñas de alimentos estimulan la producción de citocinas reguladoras (TGF-beta, IL-10, IL-4) secretadas por LT reguladores CD4+ CD25+.

- Ruta de exposición al alimento: la sensibilización respiratoria puede dar lugar a alergia alimentaria (55,56), del mismo modo, la exposición cutánea a alérgenos alimentarios en situaciones de disfunción de la barrera epitelial como en el caso de la dermatitis atópica, puede ser una ruta sensibilizante (57).

- Inmadurez del intestino: la tolerancia oral depende de una barrera gastrointestinal intacta e inmunológicamente activa, la cual incluye las células epiteliales unidas por uniones estrechas (*tight junctions*) y una adecuada capa mucosa. En los niños con inmadurez intestinal o en los adultos cuya barrera intestinal esté deteriorada se producen cambios en la expresión génica y en la fosforilación de las proteínas de la unión intercelular (*tight*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

junctions) produciendo un aumento del paso de proteínas sin digerir y, por consiguiente, consecuencias clínicas (14,64).

- Eficiencia de la digestión: las sales biliares, las enzimas digestivas y un pH extremo contribuyen a hacer los antígenos menos inmunogénicos. Por lo tanto, el empleo de antiácidos daría lugar a una peor digestión y destrucción de proteínas, dando lugar a complejos más alérgicos (59).

- Estatus inmunológico: la tolerancia alimentaria es compleja y multifactorial, con múltiples y complejas regulaciones celulares que ayudarían a suprimir la inmunogenicidad en el intestino y conseguir tolerancia alimentaria (60). La tolerancia oral se traduce en una anergia de los linfocitos T específicos reactivos y una mayor producción de linfocitos T reguladores (linfocitos F_{oxp3}+CD4+CD25+) (61). Es precisa una mezcla compleja de la influencia medioambiental y genética para dar lugar a la inmunopatogénesis de la alergia alimentaria y sus manifestaciones clínicas. En ella intervienen, en mayor o menor medida, las células presentadoras de antígeno, la respuesta inmune humoral, los receptores responsables de la respuesta inmunológica, factores dietéticos, estados de inflamación subyacentes, la flora intestinal, la función de las células efectoras y los LT. Diversas células T reguladora han demostrado su importancia en la inducción de tolerancia a antígenos alimentarios: células Th3 (células CD4+ que secretan TGF-beta), células Tr1 (secretoras de IL-10), células Treg CD4+-CD25+F_{oxp3}+, células CD8+ y células γ - δ (62,63).

- Procesamiento antigénico: las influencias culturales en el procesamiento y cocinado de los alimentos son muy importantes desde el punto de vista alérgico. El calor puede destruir algunos alérgenos alimentarios relevantes, pero también puede crear algunos aún más potentes, como es el caso de la ingesta de cacahuets fritos o tostados (las altas temperaturas del tostado dan lugar a una reacción ya que parece incrementar la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

estabilidad y alergenicidad del alimento). La emulsificación (manteca de cacahuete) incrementa la alergenicidad a través de un efecto adyuvante. Por otro lado, sabemos que existen múltiples pacientes alérgicos a leche y huevo que toleran formas cocinadas de los mismos, pero no crudas (70,71).

- Capacidad inmunosupresora de las placas de Peyer: las células dendríticas que residen dentro de la lámina propia y las placas de Peyer expresarían IL-10 e IL-4 traducándose en la generación de tolerancia (37,66). La migración de células dendríticas CD103+ y CD11c+ a los nódulos linfáticos mesentéricos parece ser un escalón crítico en la producción de alergia (67). La integrina CD103 parece ser la inductora de tolerancia en células dendríticas de la mucosa, ya que no está presente en las células dendríticas de la lámina propia que son muy proinflamatorias.

- Alteraciones nutricionales: existen distintas alteraciones nutricionales que parecen influir en el equilibrio entre tolerancia y sensibilización. Estas son el déficit de vitamina D, la dieta rica en grasas con menor consumo de ácidos grasos omega 3, el déficit de consumo de antioxidantes, la obesidad (estatus inflamatorio crónico), la higiene excesiva, el ácido retinoico (atrae LT y LB al intestino), así como las alteraciones de la microflora intestinal. La influencia de la flora intestinal en la inducción de tolerancia se ha apreciado en varios tipos de Bifidobacterias que han demostrado capacidad de promover tolerancia inmune. De este modo, *Lactobacillus paracasei* inhibe la producción de citocinas Th1 y Th2, e induce linfocitos Treg CD4+ que producen TGF- β e IL-10 inductoras de tolerancia. Por otro lado, el *Lactobacillus plantarum* produce un cambio de respuesta Th2 a Th1 y Treg (68).

Según el mecanismo inmunológico involucrado en su patogenia, la alergia alimentaria puede clasificarse en **mediada por IgE** (reacciones de hipersensibilidad tipo I), **no mediada por IgE** (enterocolitis-proctocolitis inducida por proteínas de la dieta,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme) y **mixta** (esofagitis o gastroenteritis eosinofílica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dermatitis atópica).

1.2.4.1 Alergia alimentaria mediada por IgE: se caracteriza por:

- Rápida aparición de los síntomas: < 1 hora tras la exposición.
- Los síntomas pueden aparecer en: piel (urticaria, angioedema), tracto respiratorio (rinitis, asma, estridor laríngeo), tracto gastrointestinal (síndrome de alergia oral, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencias, diarrea), sistema cardiovascular (shock anafiláctico) y/o anafilaxia alimentaria inducida por ejercicio.
- Las reacciones pueden ser reproducibles y diagnosticables por detección de IgE específica a alimentos.

La respuesta inmune mediada por IgE tiene tres fases: fase de sensibilización, fase efectora, a su vez dividida en fase aguda y fase tardía y una fase crónica (14).

- **Fase de sensibilización:** tras la absorción y procesamiento del antígeno por las CPA (células dendríticas, macrófagos y LB), éstas presentan los péptidos antigénicos a los LT CD4+ vírgenes. Bajo la influencia de determinadas citocinas (IL-4 e IL-13), estos LT Th0 vírgenes se transforman en linfocitos Th2, los cuales son necesarios para la transformación de LB en células plasmáticas productoras de IgE específica frente al antígeno. En esta fase, ausente de manifestaciones clínicas, se genera IgE específica frente al alimento al que se ha expuesto el sujeto (14).
- **Fase efectora:** a) *fase aguda* (segundos o minutos tras exposición): la exposición al antígeno de forma recurrente induce la unión de moléculas de IgE a los receptores de alta afinidad para IgE que expresan mastocitos y basófilos. Esto produce su activación y la posterior liberación de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos...). Esta respuesta inmunológica desencadena una respuesta tisular responsable de síntomas clínicos a nivel de piel y mucosas oculares, nasales, bronquiales y del TGI. El número de mastocitos intestinales también se ha asociado con la gravedad de la anafilaxia. Estos producen citosinas (IL-4, IL-13 e IL-9) y quimiocinas tipo Th2, que favorecerían el reclutamiento de células Th2 en el intestino (14,75). b) *fase tardía* (entre 2 y 24 horas tras exposición): se caracteriza por una infiltración celular del tejido con linfocitos (Th2) y granulocitos (eosinófilos y basófilos) (70,71).

- **Fase crónica:** es el resultado de la repetición de sucesivas fases tardías. La patogenia de esta inflamación crónica se basa en un conjunto de células y citocinas tipos Th1 y Th2 acompañados de dilatación arteriolar, aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de nervios sensitivos y alteración de la función del TGI. Los mediadores proinflamatorios y las citocinas inducen una estimulación de las moléculas de adhesión y la liberación de factores quimiotácticos (quimiocinas), ocasionando una persistente infiltración eosinofílica, de basófilos y de linfocitos específicos de alérgeno, lo que ocasiona cambios crónicos estructurales con fibrosis y disfunción orgánica. Se ha sugerido que una inflamación persistente daría lugar a un sistema de retroalimentación positivo que determinaría una perpetuación de la respuesta inflamatoria aún sin el contacto con el alérgeno (14,78).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.2.4.2 Alergia alimentaria no mediada por IgE: se caracteriza por:

- Latencia tardía: < 1 hora tras la exposición.
- La clínica suele ser: cutánea (dermatitis atópica) o gastrointestinal (gastroenteropatía eosinofílica, enterocolitis y proctitis que pueden producir náuseas, hinchazón abdominal, disconfort intestinal y diarreas).
- Son menos frecuentes que las IgE mediadas y en estos pacientes no se detecta IgE específica contra antígenos alimentarios en piel ni en suero.
- Mayor incidencia en varones caucásicos (14,79,80,81).

En pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE, así como en varias enfermedades inflamatorias del intestino, se ha observado una hiperplasia linfonodular. Estos pacientes presentan un patrón de alteración inmunológica consistente en un aumento de LT CD4+ y una disminución de células Th1 en sangre periférica. Por el contrario, en pacientes celíacos, se observa un aumento de células CD8+ y células Th1 en sangre periférica y un aumento de LTCD8+ en la mucosa yeyunal (76).

La excreción de citocinas tipo IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13, por parte de los LT activan a los eosinófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos. Estos últimos secretan mediadores vasoactivos (PAF, leucotrienos) y citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), que aumentan la actividad de las células epiteliales y su permeabilidad, lo que se traduce en que liberan citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11), quimiocinas (RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaxina) y otros mediadores (leucotrienos, prostaglandinas, 15-HETE, endotelina-1), lo que se traduce en inflamación celular crónica. Todo este mecanismo aumenta la producción de TNF- α y TNF- γ , y disminuye la respuesta TGF- β 1 (14,83). Los hallazgos detectados apoyan la relación del desequilibrio Th1/ Th2 en las enfermedades alérgicas y la disfunción de los linfocitos T reguladores, causando un estado de inflamación aguda o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

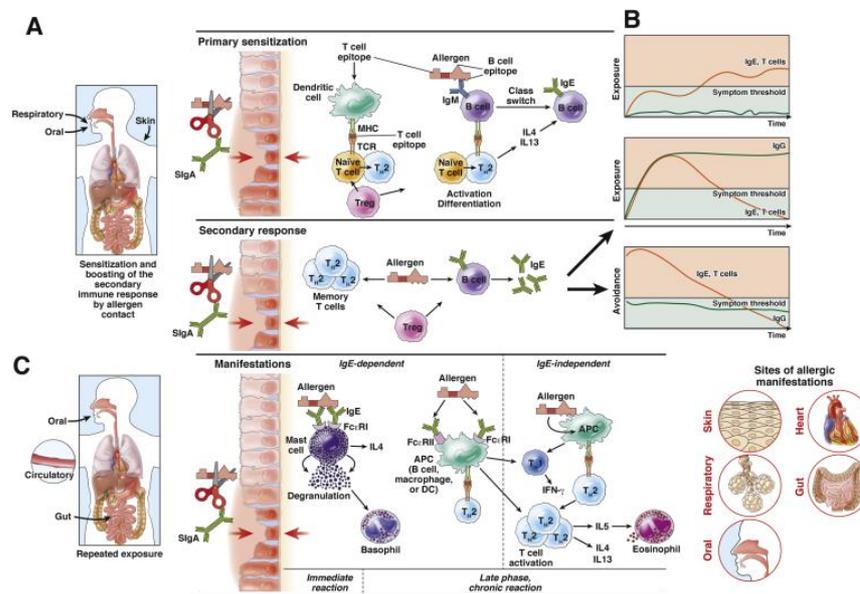
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

crónica en el tracto intestinal, donde los eosinófilos y las células T parecen jugar un papel muy importante (78,79,80). La formación de inmunocomplejos mediados por la activación del complemento (81,82) o interacciones de células T, mastocitos y sistema nervioso induce cambios funcionales en la musculatura intestinal y su motilidad (83,84,85).

➤ Figura 20: Evolución, patogénesis y manifestaciones de alergias alimentarias (86).



Fuente: Valenta, R; et al. Food Allergies: The Basics. Gastroenterology 2015; 148:1120-1131.

Las alergias alimentarias asociadas a IgE parecen desarrollarse temprano en la infancia. Este proceso se denomina sensibilización alérgica.

(A) El contacto con alérgenos a través del tracto gastrointestinal, a través de las vías respiratorias, y eventualmente a través de la piel induce la producción de IgE (sensibilización primaria) en individuos genéticamente predispuestos. El contacto repetido con alérgenos activa las células T específicas del alérgeno e induce respuestas IgE durante la respuesta inmune secundaria.

(B) Los factores que afectan a la barrera epitelial (flechas rojas) y la medida en que los alérgenos se digieren o degradan son importantes para la sensibilización primaria y el impulso de las respuestas inmunes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

secundarias. Las células reguladoras de SIgA y T pueden ser importantes para la exclusión de alérgenos del lumen intestinal y la inducción de tolerancia, respectivamente.

El equilibrio entre el IgE específico de alérgenos y el bloqueo de IgG ayuda a determinar si un paciente desarrollará o no síntomas. La evitación de alérgenos podría reducir los niveles de IgE específico de alérgenos por debajo del umbral de inducción de síntomas (panel inferior), mientras que la exposición podría aumentar la producción de IgE, lo que conduciría a síntomas (panel superior). Si la exposición al alérgeno induce IgG específico de alérgenos, que bloquea la interacción entre el alérgeno y el IgE, entonces los síntomas podrían reducirse (panel medio).

(C) Los síntomas de alergia son causados por el contacto repetido con el alérgeno oral, a través de la reacción alérgica inmediata (los alérgenos se fijan a los mastocitos activados a través de la IgE y posteriormente se produce la activación de células T específicas de alérgenos), y luego por otras células inflamatorias, como eosinófilos y basófilos, durante la fase tardía y la inflamación crónica.

Los factores que afectan la barrera epitelial y el grado de degradación del alérgeno afectan la cantidad de intrusión de alérgenos y la magnitud y el tipo de inflamación. Después de la ingestión de alérgenos, la inflamación se desarrolla no sólo en el intestino, sino en otros órganos, como la piel, las vías respiratorias y el sistema circulatorio (derecha). Estos alérgenos y fragmentos de alérgenos se interiorizan y distribuyen por todo el cuerpo (izquierda) (86).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.3 ALERGIA A PROTEÍNAS DEL HUEVO DE GALLINA.

1.3.1 El huevo como alérgeno.

En nuestro país, la introducción del huevo en la dieta tiene lugar tradicionalmente alrededor del año de vida. Entre el año y los tres años de vida, el niño tiene unas altas necesidades proteicas, y el huevo, como alimento eminentemente proteico, puede contribuir de forma importante a la nutrición a esta edad.

La complejidad de la composición del huevo y las características de las partes que lo componen (yema y clara), ofrecen múltiples posibilidades de utilización en la cocina. Es por ello, que el huevo es un alimento muy ubicuo en la dieta occidental y actualmente su evitación conlleva muchas dificultades en el día a día de los niños alérgicos a este alimento y su entorno familiar y social (93).

La clara de huevo es una solución proteica compuesta de un 9-11% de proteína y un 87-89% de agua. Su aspecto gelatinoso se debe a la **ovomucina**, una proteína que contiene un 30% de carbohidratos. La yema tiene un 50% de agua, un 34% de lípidos y un 16% de proteínas y, tras ultracentrifugación, se pueden separar dos fracciones, los gránulos y el plasma. Los gránulos contienen un 60% de proteínas (**lipovitelin**, **fosvitina** y lipoproteínas de baja densidad) y un 35% de lípidos, mientras que el plasma contiene un 18% de proteína (**α -livetina** y lipoproteína de baja densidad) y un 80% de lípidos (94).

La clara del huevo es más alérgica que la yema y contiene más de 20 glicoproteínas diferentes. Los principales alérgenos del huevo se recogen en las tablas 10 y 11.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Tabla 10: Principales alérgenos de la clara de huevo.

Proteína	Total de proteínas %	MM kDa	Aminoácidos	Alérgeno
Ovomucoide	11	28	186	Gal d 1
Ovoalbúmina	54	45	385	Gal d 2
Conalbúmina (ovotransferrina)	13	78	686	Gal d 3
Lisozima	3.5	14.3	129	Gal d 4

MM: masa molecular; gal: *gallus domesticus*.

- Tabla 11: Principales alérgenos de la yema de huevo.

Proteína	Total de proteínas %	MM kDa	Aminoácidos	Alérgeno
Albúmina sérica (α -livetina)	14	69	592	Gal d 5

MM: masa molecular; gal: *gallus domesticus*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

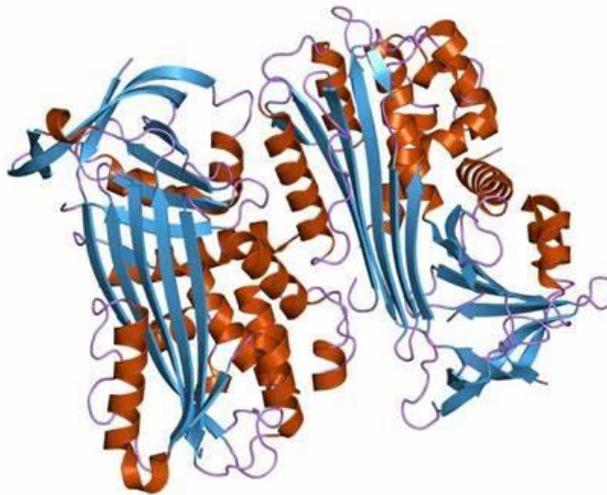
María de las Maravillas Aguiar Aguilera
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

El alérgeno más importante de la clara de huevo es el **ovomucoide** (OVM, Gal d 1), seguido por la **ovoalbúmina** (OVA, Gal d 2), la **conalbúmina** u **ovotransferrina** (Gal d 3) y la **lisozima** (Gal d 4) (95,96). La sensibilización más frecuente es frente a **OVA** (87% de los casos), seguida del **OVM** (72%), la **conalbúmina** (69%) y la **lisozima** (58%) (95). No obstante, el orden de alergenidad es **ovomucoide > ovoalbúmina > ovotransferrina > lisozima** (96).

La **OVA** es la proteína más frecuente en la clara de huevo, se trata de una glicoproteína de 385 aminoácidos con tres componentes que se diferencian solo en su contenido en fosfato. Se desnaturaliza tras su cocción, por lo que los pacientes con alergia a huevo por sensibilización exclusiva a **OVA** con alta probabilidad toleran el huevo cocinado (99,100).

➤ Figura 21: Estructura molecular de la ovoalbúmina (OVA).



Estructura molecular de la ovalbúmina (Fuente: Jawahar Swaminathan and MSD staff at the European Bioinformatics Institute [Public domain] vía Wikimedia Commons).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La **conalbúmina** de la clara (**ovotransferrina**) es una glicoproteína que liga iones metálicos. Es también una proteína termolábil. Actualmente no se conoce su relevancia clínica (101).

La **lisozima** es una glicosidasa utilizada como conservante, gracias a sus propiedades antibacterianas (101). Por inhalación, esta proteína puede ocasionar asma ocupacional (102,103).

El **OVM** es una proteína altamente glicosilada (20-25% que contiene 186 aminoácidos con tres dominios de unión por tres puentes disulfuro. Es relativamente resistente al calor y a la digestión enzimática, por lo que los pacientes alérgicos al **OVM** no lo tolerarán ni crudo ni cocido (98,99). A pesar de que la **OVA** es la proteína más frecuente del huevo, el **OVM** es el alérgeno más dominante. La sensibilización a este alérgeno puede ser útil como marcador de persistencia clínica de alergia al huevo, así como para predecir la tolerancia al huevo cocido (104,105).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

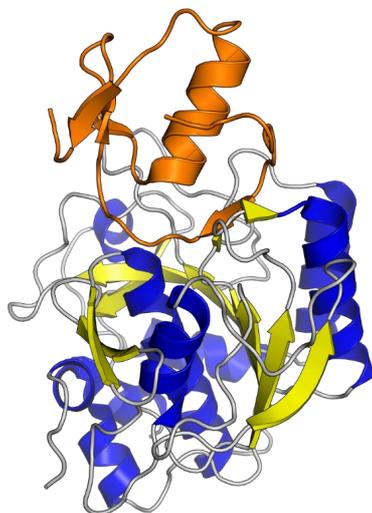
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

➤ Figura 21: Estructura molecular del ovomucoide (OVM).



Estructura molecular de la ovomucoide (Fuente: Jawahar Swaminathan and MSD staff at the European Bioinformatics Institute [Public domain] via Wikimedia Commons)

El principal alérgeno de la yema es la **α -livetina**, proteína de 70 kDa implicada en el *Síndrome de Ave-Huevo*. Aparece en pacientes adultos que están en contacto con pájaros y desarrollan síntomas respiratorios tras producirse una sensibilización por vía inhalada a la **α -livetina** presente en el suero y en las plumas de las aves al ser secretadas por las glándulas uropigiales. Inicialmente comienzan con la clínica respiratoria, seguida de reacciones alérgicas tras la ingestión de yema de huevo o carne de pollo si están poco cocinadas (106,107). En la yema existen otras proteínas alérgicas, como la vitelina y la apoproteína B, aunque su papel, por el momento, no está claro (108).

Aunque se ha descrito reactividad cruzada entre los huevos de diversas aves, (gallina, pato, pavo y gaviota) (109), de forma excepcional, existen las reacciones selectivas a huevos de ciertas aves con buena tolerancia a huevo de gallina (110).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La alergenicidad del huevo se ve muy afectada por la temperatura y el procesamiento. Todos los procedimientos en los que el alimento se somete a calentamiento son capaces de modificar su alergenicidad. Ésta puede disminuir por la desaparición de epítomos conformacionales o porque se faciliten reacciones entre las proteínas y azúcares de la matriz del alimento (como por ejemplo con las harinas), lo que hace a la proteína menos accesible al sistema inmune (112,113). Este fenómeno parece ser el responsable de que el 70% de los alérgicos a huevo toleren el alimento en bollería (114), siendo esta la forma de presentación menos alérgica para los pacientes.

Los pacientes alérgicos a epítomos lineales o secuenciales del **OVM** que resisten altas temperaturas y la digestión enzimática, tienden a presentar una alergia al huevo persistente. Por el contrario, aquellos que reconocen epítomos conformacionales, presentan una alergia transitoria (111,105,112).

1.3.2 Historia natural y pronóstico de la alergia a huevo.

La alergia al huevo es, junto a la alergia a la leche, una de las alergias a alimentos más frecuentes en la primera infancia. Aparece al año de vida, reflejando la edad típica de introducción del huevo en la dieta del niño.

Por otro lado, se ha demostrado la posibilidad de sensibilización al huevo en el lactante, antes de su introducción en la dieta (113,114,115), vía intrauterina, por contactos inadvertidos o por la exposición a las proteínas del huevo a través de la lactancia materna o, simplemente por vía transcutánea. En estos lactantes pueden aparecer síntomas con la primera ingestión (114,116).

La prevalencia de alergia a huevo confirmada por provocación oral con huevo cocido en niños de 1-3 años es del 1.3-2.5% (117,118,119).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

En un metaanálisis reciente (26) sobre 33 estudios realizados en población europea, la prevalencia de alergia a huevo era del 1.5%, la de sensibilización por prueba cutánea era del 0.8%, mientras que por IgE sérica del 3.6% y mediante provocación oral se redujo al 0.2%.

En España, las reacciones adversas al huevo constituyen el 43.5% de las consultas por sospecha de alergia a alimentos en los menores de 5 años (30). La incidencia de alergia al huevo en el primer año de vida se ha estimado en un 1,6%, alcanzando una incidencia acumulada del 2,4-2,6% en los dos primeros años (120,117,32). Según el estudio *Alergológica 2015*, el huevo fue el sexto alimento responsable de producir alergia en la población general (detrás de las frutas, frutos secos, mariscos, leche y pescados), el segundo en niños menores de 2 años (detrás de la leche) y el tercero en niños menores de 5 años (43.5% de los niños alérgicos a alimentos lo son a huevo, detrás del 79% a la leche y el 54.2% a frutos secos) (30).

El 37.7% de los niños alérgicos a huevo lo superan antes de los dos años de vida (30). El 50% alcanzan la tolerancia entre los 3 y los 5 años siendo, a partir de entonces, la instauración de tolerancia más lenta (121). De hecho, la persistencia de alergia al huevo a los 9 años de edad puede considerarse un marcador de mal pronóstico (122). Antes de la adolescencia, el 60-75% de los niños con alergia a huevo consiguen superarla (123).

Dentro de los factores relacionados con la persistencia de alergia a huevo, las cifras elevadas de IgE específica en el momento del diagnóstico, parece ser el más importante (17,124). Otros factores implicados en la persistencia de la alergia a huevo son: tener otras alergias alimentarias y haber presentado síntomas digestivos y/o respiratorios en la prueba de exposición con huevo crudo al año de vida (93,124).

La evolución natural de la alergia al huevo hacia la tolerancia hace que los niños alérgicos al huevo tengan que ser revisados cada 1-2 años para poder determinar cuándo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

han superado la alergia a este alimento. En dicha revisión, se realiza una anamnesis detallada, insistiendo en posibles transgresiones a pesar de la dieta de evitación, que puedan orientarnos acerca de la reactividad clínica del niño con la ingesta del alimento.

Disponer de pruebas altamente eficaces a la hora de predecir qué niños han evolucionado hacia la tolerancia y qué niños siguen siendo alérgicos al huevo, sería muy útil para evitar recurrir a la prueba de exposición. Existen múltiples estudios que han intentado establecer unos puntos de corte que nos permitan discriminar entre los niños que han superado la alergia al huevo de aquellos que aún siguen siendo alérgicos.

En la siguiente Tabla 12 se muestran los principales estudios publicados y los puntos de corte sugeridos para el resultado de las pruebas realizadas con la clara completa.

- Tabla 12: Estudios que evalúan la utilidad diagnóstica de la prueba intraepidérmica y la determinación de IgE específica frente a clara en el seguimiento de pacientes alérgicos a huevo.

TABLA IV. Estudios que evalúan la utilidad diagnóstica de la prueba intraepidérmica y la determinación de IgE específica frente a clara en el seguimiento de pacientes alérgicos al huevo.

Autor	Pacientes incluidos	Metodología	Punto de corte clara	VPP	VPN
Sampson ⁽¹³⁰⁾	143 sueros de niños alérgicos al huevo y con DA	Retrospectivo	2 kU/L	> 95%	-
Crespo ⁽¹⁵²⁾	40 niños con alergia al huevo sin DA	-	1,2 kU/L	92%	50%
Boyano ⁽¹⁴⁶⁾	58 niños con alergia al huevo	Prospectivo	1,98 kU/L	RR 3,10	-
Ando ⁽¹³⁷⁾	108 niños con alergia al huevo	-	0,6 kU/L 7,4 kU/L	72% 95%	84% 57%
Benhamou ⁽¹³⁹⁾	35 niños con alergia al huevo	Retrospectivo	8,2 kU/L 17,4 kU/L	90% 95%	- -
Diéguez ⁽¹³⁵⁾	157 niños con alergia al huevo	Prospectivo	7 mm 1,5 kU/L	92,3% 90%	50% 53%
Montesinos ⁽¹⁴⁷⁾	42 niños con alergia al huevo	Retrospectivo	< 2 años: 0,35 kU/L 2-3 años: 1,52 kU/L 3-4 años: 1,35 kU/L 4-5 años: 2,59 kU/L > 5 años: 1,84 kU/L	92% 100% 100% 100% 100%	- - - - -

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; DA: dermatitis atópica.

Fuente: Tratado de Alergología 2015 edit Ergon, Capítulo 15: Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen animal (93).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

También se han publicado varios estudios que han evaluado la utilidad de la determinación de **OVA** y/o **OVM** en la predicción de tolerancia al huevo cocinado (129,130,131,132,125). En el estudio de Ando y cols. (127), un resultado de IgE específica frente al **OVM** menor o igual a 1,2 kU/L demostró un valor predictivo negativo del 97%, mientras que un resultado de 10,8 kU/L tuvo un valor predictivo positivo del 88%, en la predicción del resultado de la prueba de exposición con huevo cocido. Se ha publicado por Vázquez y cols., la utilidad del cociente IgE/IgG4 frente a la **OVA** para predecir la tolerancia al huevo cocinado en los pacientes alérgicos (93,129). En este estudio realizado con 85 niños alérgicos persistentes al huevo, entre 5 y 18 años de edad, el cociente IgE/IgG4 frente a la ovoalbúmina demostró ser más útil identificando a los niños alérgicos, con respecto a la determinación de IgE específica y la prueba intraepidérmica con **OVA**, especialmente en aquellos pacientes con IgE específica frente a **OVA** u **OVM** inferior a 2 kU/L. En este grupo de pacientes, un niño con un cociente IgE/IgG4 frente a **OVA** inferior a 2,49 tiene una probabilidad del 89,5% de tolerar huevo cocinado y, si el cociente es inferior a 1,45, tiene una probabilidad del 80% de tolerar huevo crudo (129).

1.3.3 Diagnóstico de la alergia a huevo.

1.3.3.1 Diagnóstico de sospecha:

El primer paso para llegar al diagnóstico de alergia a un alimento es establecer un diagnóstico de sospecha (17). Según las guías de diagnóstico y manejo de la alergia a alimentos, debemos sospechar la enfermedad alérgica en las siguientes circunstancias:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- Si presenta anafilaxia o cualquier combinación de síntomas (cutáneos, respiratorios y/o gastrointestinales) característicos de las reacciones IgE mediadas que ocurre con latencia de minutos u horas tras la ingesta de un alimento.
- En niños y adultos jóvenes diagnosticados de Enterocolitis, Enteropatía y Proctocolitis alérgica, Dermatitis atópica severa, Esofagitis eosinofílica.
- Adultos diagnosticados de Esofagitis eosinofílica.

1.3.3.2 Historia clínica:

Continúa siendo el pilar fundamental para el diagnóstico de la alergia a alimentos. La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) (130), establece los puntos fundamentales que debe recoger la historia clínica de alergia a alimentos:

Datos del Alimento	Datos de la reacción	Datos del paciente
Alimento implicado	Latencia	Edad
Cantidad consumida	Descripción de los síntomas	Estado del paciente en el momento de la reacción
Forma de preparación	Duración de los síntomas	(enfermedades concomitantes, ejercicio físico)
Clínica con la manipulación/inhalación del alimento	Necesidad de tratamiento	Diagnóstico de dermatitis atópica
Consumo posterior del mismo	Atención en urgencias	Otras enfermedades alérgicas
	Número de episodios	Otras enfermedades no alérgicas
	Frecuencia de los episodios	
	Fecha del último episodio	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

		Antecedentes familiares de atopia
--	--	--------------------------------------

Una historia clínica sugestiva de alergia a huevo es aquella en la que el periodo de latencia entre la ingesta del huevo y los síntomas es breve, no hay fiebre, los síntomas desaparecen en horas incluso sin tratamiento, y no se repiten salvo que vuelva a tener contacto con huevo o ingerirlo (132).

▪ Tabla 13: Síntomas compatibles con reacción alérgica a alimentos.

Afectación	Síntomas inmediatos	Síntomas tardíos
Cutánea	Urticaria Angioedema Eritema Prurito Erupción morbiliforme	Dermatitis de contacto Dermatitis atópica
Ocular	Prurito Eritema conjuntival Lagrimeo Edema palpebral	
Vías respiratorias altas	Congestión nasal Prurito nasal Hidromrea Estornudos Edema laríngeo Disfonia Tos seca	
Vías respiratorias bajas	Tos Disnea Sibilancias Opresión torácica Retracción intercostal Uso de músculos accesorios	Tos Disnea Sibilancias Infiltrados pulmonares
Digestivo alto (oral)	Angioedema de labios lengua o paladar Prurito oral o faríngeo Sensación cuerpo extraño faríngeo	
Digestivo bajo	Náuseas Vómitos Reflujo gastro-esofágico Abdominalgias Diarrea Disfagia Impactación esofágica	Náuseas Vómitos Reflujo gastro-esofágico Abdominalgias Diarrea Sangre en heces Esteatorrea Ascitis
Cardiovascular	Taquicardia Bradycardia (anafilaxia) Mareo, desmayo Hipotensión Pérdida de conciencia Shock	Letargia Palidez Hipotensión Shock
Otros	Irritabilidad (lactantes) Rechazo del alimento (niños pequeños) Masticación prolongada	Fallo ponderal Pérdida de peso Anemia ferropénica

Fuente: Tratado de Alergología 2015 edit Ergon, Capítulo 17: Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos (131.17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Según el tipo de mecanismo implicado que sospechemos (IgE mediado, no IgE mediado o mixto) debemos utilizar unas herramientas diagnósticas u otras.

1.3.3.3 Diagnóstico de las reacciones IgE mediadas: en este tipo de reacciones, se precisa: historia clínica compatible, manifestaciones clínicas en un periodo inferior a dos horas y demostrar existencia de un mecanismo IgE mediado. Las herramientas disponibles para ello son de dos tipos:

a. Técnicas in vivo:

- i. Prick test o prueba intraepidérmica: Los alérgenos empleados en las pruebas cutáneas son extractos comerciales glicerizados a una concentración de 10mg/ml de huevo completo, de clara y de yema por separado, **OVM** y **OVA**. Estos extractos alérgicos comerciales de huevo son, generalmente, muy sensibles para el diagnóstico. Solo en casos de pruebas negativas con clínica muy sugestiva, la utilización del alimento en fresco permite aumentar la sensibilidad de la prueba cutánea y mejorar la correlación con la prueba de provocación (94).

- Tabla 14: Características de la prueba intraepidérmica

Sensibilidad	73-100%
Especificidad	46-71%
VPP	61-92%
VPN	86-91%

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Dado el buen valor VPN (86-91%), la negatividad de las pruebas realizadas con un extracto adecuado prácticamente excluye la alergia a huevo (137,138,139,140).

El prick test es una técnica de fácil aplicación, con una elevada rentabilidad diagnóstica pero que precisa de una correcta interpretación de sus resultados y no diagnostica alergia por sí misma.

- Tabla 15: Estudios de rentabilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de alergia a leche, huevo y cacahuete.

TABLA IV. Estudios de rentabilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de alergia a leche, huevo y cacahuete.					
Autor, año (ref.)	Punto de corte (mm)	VPP (%)	VPN (%)	CPP	CPN
Eigenmann 1998 ⁽⁶⁵⁾	Leche 3	69	89	1,76	0,12
	Leche 5	77	83	2,76	0,17
García-Ara 2001 ⁽⁶⁶⁾	Leche 3	60	7	1,89	0,45
Sporik 2000 ⁽⁶⁵⁾	< 2a: leche 6	100			
	≥ 2a: leche 8	100			
Keskin 2005 ⁽⁶⁷⁾	Leche 3	75	78	1,83	0,17
Mehl 2006 ⁽⁶⁸⁾	Leche 3	73	83	2,83	0,21
Eigenmann 1998 ⁽⁶⁵⁾	Clara 4	85	100	2,57	–
Mehl 2006 ⁽⁶⁸⁾	Clara 3	80	79	2,01	0,13
Boyano 2001 ⁽⁶⁹⁾	Clara 3	93	86	3,34	0,22
Sporik 2000 ⁽⁶⁵⁾	< 2a: clara 5	100			
	≥ 2a: clara 7	100			
Eigenmann 1998 ⁽⁶⁵⁾	Cacahuete 3	61	67	1,47	0,47
	Cacahuete 6	64	80	1,68	0,24
Sporik 2000 ⁽⁶⁵⁾	< 2a: cacahuete 4	100			
	≥ 2a: cacahuete 8	100			
Rance 2002 ⁽⁹¹⁾	Cacahuete 3	74	100	2,95	–
	Cacahuete 16	100	55	–	0,85
Flinterman ⁽⁹³⁾	Cacahuete 3	100	55	–	0,18

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; a: años.

Fuente: Tratado de Alergología 2015 edit Ergon, Capítulo 17: Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos (131,17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

-
- ii. Prick-Prick: se recomienda su utilización cuando se observen discrepancias entre la historia clínica y las pruebas realizadas con el extracto comercial, o cuando no se disponga extracto comercial de un determinado alimento (141,142). Se realizan con el alimento en fresco, puncionando primero el alimento y, a continuación, la piel del paciente.

El prick-prick se utiliza cuando se observen discrepancias entre historia clínica y pruebas realizadas con extracto comercial o si no se dispone del mismo.

b. Técnicas in vitro:

- i. **Determinación de IgE específica:** existen diversas técnicas para la determinación de IgE específica sérica (colorimétricas, fluorométricas, radioisotópicas, inmunoenzimáticas y quimioluminiscentes) en las que el alérgeno puede encontrarse en fase líquida o sólida. Entre los métodos validados existe buena correlación y poseen similar eficacia (136,143,144,142,145,146). Éstos tienen una fiabilidad diagnóstica muy elevada, de forma que una prueba positiva indica la existencia de IgE específica y, por tanto, sensibilización al alérgeno que se estudia. Su sensibilidad es alta porque la fase sólida está saturada y detecta toda la IgE específica, incluidos los anticuerpos de baja afinidad. Estas técnicas permiten una cuantificación del resultado. Se utiliza una curva dosis-respuesta y se define la respuesta de anticuerpo de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

clase IgE específico en unidades internacionales por litro, donde 1 UI es, aproximadamente, equivalente a 2.4 ng de IgE (136,147). Al igual que en el caso del prick, en el momento actual, no se dispone de puntos de corte para la IgE específica que indiquen qué pacientes presentarán reacción tras la ingesta del alimento y de esta forma poder evitar pruebas de exposición oral innecesarias.

- Tabla 16: Estudios de rentabilidad diagnóstica de los niveles de IgE específica (ImmunoCaP-Phadia) frente a leche, huevo y cacahuete.

TABLA V. Estudios de rentabilidad diagnóstica de los niveles de IgE específica (ImmunoCaP-Phadia) frente a leche, huevo y cacahuete.					
Autor, año (ref.)	Punto de corte (kUI/L)	VPP (%)	VPN (%)	CPP	CPN
Sampson 2001 ⁽⁶⁴⁾	Leche 15	95	53	9,5	0,46
García-Ara 2001 ⁽⁶⁶⁾	Leche 2,5	90	69	9,6	0,54
Keskin 2005 ⁽⁶⁷⁾	Leche 0,59	82	67	2,74	0,30
	Leche 4,18	100	61	-	0,39
Mehl 2006 ⁽²⁸⁾	Leche 0,35	62	79	1,71	0,27
Van Den Berg 2012 ⁽⁹⁰⁾	Leche 0,35	55	75	1,48	0,40
Osterballe 2003 ⁽⁶⁷⁾	Clara 0,8	88	66	4,4	0,30
	Clara 1,5	100	59	-	0,40
Mehl 2006 ⁽²⁸⁾	Clara 0,35	78	86	1,84	0,08
Boyano 2001 ⁽⁸⁹⁾	Clara 0,35	94	68	3,9	0,11
Sampson 2001 ⁽⁶⁴⁾	Clara 7	98	38	12,2	0,41
Celik-Bilgili 2005 ⁽⁶⁸⁾	< 1a:Clara 10,9	95			
	> 1a:Clara 13,2	95			
Van den Berg 2012 ⁽⁹⁰⁾	Clara 0,35	45	70	1,24	0,63
Sampson 2001 ⁽⁶⁴⁾	Cacahuete 14	100	36	-	0,43
Rance 2002 ⁽⁹¹⁾	Cacahuete 0,35	71	95	2,57	0,05
	Cacahuete 57	100	55	-	0,85
Flinteman 2006 ⁽⁹²⁾	Cachuete 0,35	96	100	5	-
Van Nieuwaal 2010 ⁽⁹²⁾	Cacahuete 10,4	90	69	7,76	0,37
	Cacahuete 26,5	100	62	-	0,52
Van Den Berg 2012 ⁽⁹⁰⁾	Cacahuete 0,35	81	94	3,43	0,05

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; a: años.

Fuente: Tratado de Alergología 2015 edit Ergon, Capítulo 17: Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos (131,17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

ii. **Diagnóstico molecular o diagnóstico por componentes:** el ovomucoide (OVM) es el alérgeno que ha demostrado aportar más información. Niveles elevados de IgE específica frente a OVM se han asociado con persistencia de alergia, con reacciones tanto a huevo cocido como a crudo (148,99,131,72) y con mayor gravedad de las reacciones (132). Por este motivo, se ha propuesto como marcador útil a la hora de decidir la realización de una prueba de exposición oral o no (130,131).

- Tabla 17: Aplicación clínica de la determinación de IgE específica a epítomos lineales de los alérgenos de los alimentos.

TABLA VII. Aplicación clínica de la determinación de IgE específica a epítomos lineales de los alérgenos de los alimentos.

Alimento	Proteínas analizadas	Variable estudiada	Fenotipo clínico
Leche	Caseínas α1-caseína α2-caseína β-caseína κ-caseína α-LB, β-LB	Mayor nº de epítomos reconocidos Diversidad reconocimiento Epítomos informativos	Persistencia enfermedad Gravedad clínica Diagnóstico
Cacahuete	Ara h1 Ara h2 Ara h3	Mayor nº de epítomos reconocidos Diversidad reconocimiento Epítomos informativos	Persistencia enfermedad Gravedad clínica Diagnóstico
Huevo	Ovomucoide Gal d1	Mayor nº de epítomos Epítomos informativos	Persistencia enfermedad
Trigo	Omega 5 gliadina	Epítomos informativos	Gravedad clínica
Lenteja	Vicilina Len c1	Mayor nº de epítomos	Gravedad clínica
Salmón	Parvalbumina Sal s 1	Mayor nº de epítomos	Gravedad clínica
Gamba	Tropomiosina Lit v1 Arginina cinasa Lit v2 Miosina cadena ligera Lit v3 Proteína sarcoplasma Lit v4	Mayor nº de epítomos	Gravedad clínica

α-LB: α-lactoalbúmina; β-LB: β-lactoglobulina.

Fuente: Tratado de Alergología 2015 edit Ergon, Capítulo 17: Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos (131,17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.3.3.4 Diagnóstico de las reacciones no IgE mediadas:

Para el diagnóstico de las reacciones no IgE mediadas, además de utilizar las técnicas previamente descritas, en las que se observará un resultado negativo, son útiles la endoscopia y biopsia, así como el hemograma y la bioquímica, donde se pueden observar hallazgos compatibles con cada una de las patologías no mediadas por IgE (FPIES: hipoalbuminemia, metahemoglobinemia y acidosis; Proctitis: anemia; ERGE: en la pHmetría una disminución progresiva y mantenida del pH tras la ingesta del alimento; Gastritis y esofagitis eosinofílica: pueden presentar eosinofilia periférica, en la anatomía patológica aparece un infiltrado eosinofílico) (28).

Las dietas de eliminación también son útiles para la confirmación diagnóstica en la alergia a alimentos no IgE mediada.

1.3.3.5 Provocación oral:

La prueba de exposición oral controlada con el huevo es la prueba patrón oro (*gold standard*) para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia clínica a este alimento. Esta prueba debe realizarse según la metodología publicada (149,18,150). En los casos de anafilaxia, o de una historia clínica sugestiva, repetida y reciente, un resultado positivo de las pruebas intraepidérmicas y/o la determinación de IgE específica es diagnóstico (151,94), por lo que no sería necesaria la exposición oral. En todos los demás casos debe realizarse una prueba de exposición oral. En el caso de pacientes sensibilizados al huevo, y que no han introducido previamente este alimento en la dieta, debe confirmarse su tolerancia mediante una prueba de exposición controlada (94,152).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

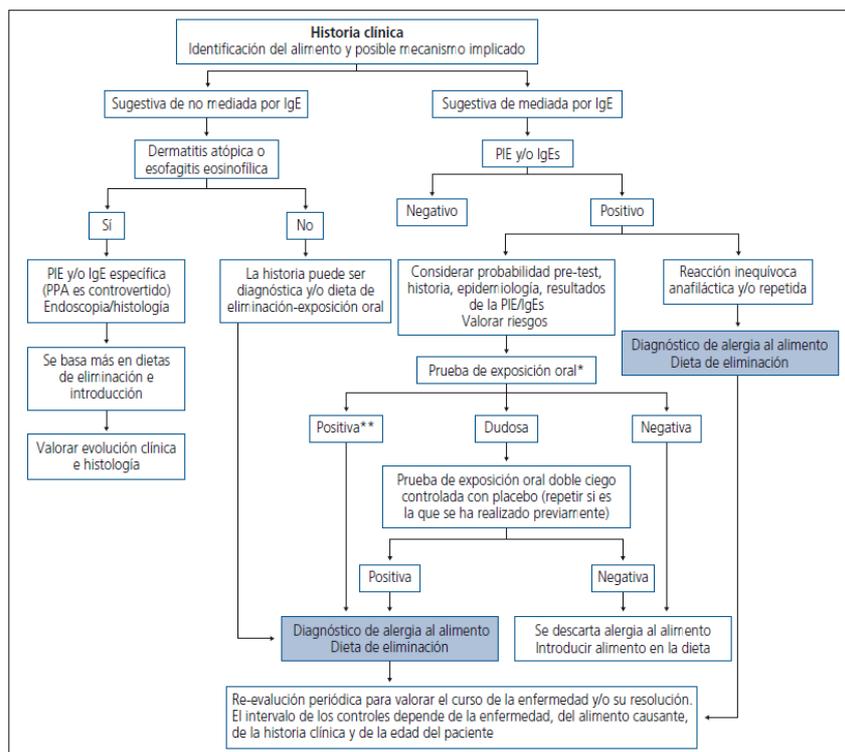
María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Desde el punto de vista práctico, lo más rentable es comenzar la prueba directamente con la clara cocida. Solo debería realizarse prueba de exposición con yema si se sospecha reactividad clínica con su ingesta (135).

La prueba de exposición con doble enmascaramiento está indicada en el caso de síntomas subjetivos, si las reacciones son tardías o si los síntomas crónicos (dermatitis atópica, urticaria crónica, reacciones digestivas aisladas tardías). Por motivos prácticos, en pacientes con síntomas objetivos puede emplearse la prueba de exposición abierta, excepto si se desea que los padres o el paciente no reconozcan el alimento que se administra (94).

➤ Figura 22: Aproximación al diagnóstico de la alergia a los alimentos.



PIE: prueba intraepidérmica; IgEs: IgE sérica específica; PPA: prueba del parche atópico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

*Según indicaciones y requisitos.

**Si Pie es IgEs negativas, valorar la calidad de las pruebas (extracto, técnica...)

Fuente: Tratado de Alergología 2015 edit Ergon, Capítulo 17: Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos (131,17).

1.3.4 Tratamiento de la alergia a huevo.

1.3.4.1 Dieta de evitación.

Actualmente en el tratamiento de la alergia a huevo, la única terapia eficaz al 100% es la estricta eliminación del alimento responsable de la dieta. En una dieta de exclusión debe prohibirse todos los alimentos implicados y sus derivados. En el caso del huevo, esta situación es muy complicada, ya que se trata de un alimento muy ubicuo. Esto se debe a que el huevo es muy utilizado en la preparación de alimentos tanto a nivel familiar como en restauración y a nivel industrial. Por este motivo, los pacientes y familiares tienen serias dificultades en realizar esta dieta de forma estricta con el impacto en su calidad de vida y el riesgo que conlleva. Por otra parte, cada vez son más los niños que presentan alergia a varios alimentos, limitándose mucho las opciones dietéticas y con el riesgo de no conseguir una dieta diversificada y con un valor nutricional adecuado (94). Mantener una dieta estricta sin huevo no es fácil, y las transgresiones pueden ser frecuentes y potencialmente graves (153).

El huevo puede encontrarse como alérgeno oculto en otros alimentos, en medicamentos o en cosméticos. El paciente y su entorno (familia, colegio) deben recibir educación y entrenamiento acerca de la evitación del huevo con lectura e interpretación de etiquetados, así como acerca del manejo de una reacción adversa (135,151). Según la legislación vigente, el huevo es alérgeno alimentario de declaración obligatoria: Real Decreto 1245/2008 del 18 de julio y Regulación Europea EU 1169/2011.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

1.3.4.2 Inducción de tolerancia.

Debido a las dificultades que conlleva la evitación, a la frecuencia de transgresiones y a que la alergia a huevo, en algunos casos, es persistente, en los últimos años se ha desarrollado un tratamiento activo para los pacientes con alergia persistente denominado “*Inducción de tolerancia*” o “*Desensibilización*”.

A pesar de que ambos términos suelen utilizarse indistintamente, existen sutiles diferencias, ya que el objetivo de la inducción de tolerancia es modificar el curso de la enfermedad para lograr la tolerancia permanente al alimento (pérdida de reactividad) mantenida en el tiempo y que persista tras interrumpir la terapia o la exposición a la fuente alérgica. Sin embargo, la desensibilización logra un aumento temporal de la dosis umbral del alimento que desencadena la reacción y que puede perderse tras interrumpir la exposición regular al alimento. Se trata del mismo procedimiento, la diferencia estriba en si se consigue o no la tolerancia mantenida sin necesidad de tomar el alimento de forma regular.

Este procedimiento consiste en la administración progresiva de cantidades crecientes de huevo hasta alcanzar la tolerancia de este alimento.

Se pueden distinguir dos fases durante el procedimiento, la fase de inducción de tolerancia y la de mantenimiento.

- *Fase de inducción de tolerancia*: se administran dosis progresivamente crecientes del alimento hasta alcanzar la dosis máxima que sería, aproximadamente, la correspondiente a un huevo tamaño L (63-72 g).
- *Fase de mantenimiento*: tras alcanzar la dosis máxima, el paciente debe mantener la toma regular del alimento (2-3 huevos a la semana).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

El primer caso de desensibilización se publica en el Lancet en el año 1908 bajo el título “*A case of egg poisoning*” donde se describe a un paciente con síntomas de anafilaxia tras ingesta de mínimas cantidades de huevo. Especifica como realiza un tratamiento mediante la ingesta de cantidades progresivamente crecientes de huevo crudo con lactato cálcico en píldoras, a lo largo de 7 meses, hasta conseguir alcanzar tolerancia a un huevo (12).

A pesar de que los trabajos con huevo fueron anteriores, son menos numerosos que los publicados con leche. El grupo de Patriarca fue pionero en presentar los resultados de un protocolo de hiposensibilización en el año 1984 (154) y el que publicó el primer estudio controlado de inmunoterapia oral con huevo frente a dieta de evitación (114,155).

La mayoría de los protocolos de inmunoterapia oral con huevo se publican a partir del año 2000, aunque son escasos los estudios controlados y aleatorizados (156,157,158,159,33). Existen numerosas pautas que difieren entre sí en la mayoría de las variables de estos procedimientos, como son la fuente alergénica, la dosis de comienzo, los incrementos y el intervalo entre las dosis, las características de los pacientes, etc... Por ello, es difícil realizar comparaciones directas entre protocolos para establecer qué pautas son más seguras y eficaces.

La fuente alergénica utilizada también varía entre unas publicaciones y otras, aunque en la mayoría de los protocolos publicados son productos crudos como el *huevo batido* (155,154,157,158,160,161) o bien ovoproductos como el *huevo o la clara en polvo* (liofilizado o deshidratado) (156,162,159,33,163,164) o en forma de *líquidos pasteurizados* (165,166). Los ovoproductos mantienen la alergenicidad del huevo (167,168) y presentan ventajas sobre el huevo crudo como su manejo y dosificación, así como su seguridad microbiológica. Algunos autores han combinado el uso de una moderada cantidad de clara cruda con huevo normalmente cocinado (169,170) por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

considerarlo suficiente para permitir la ingestión de huevo tal y como se lleva a cabo en una dieta normal (114).

El producto deberá incluir siempre la clara de huevo, pero su forma de presentación y la dosis dependerá del objetivo buscado: si se pretende la protección frente a ingestiones accidentales será suficiente con alcanzar una dosis pequeña de clara cruda (300 mg) o en bollería (1.5g); si se pretende una dieta normalizada deberá alcanzar la tolerancia a un huevo cocinado y una pequeña cantidad de huevo crudo (114).

Finalmente, el objetivo último de la inmunoterapia oral es modificar el curso de la enfermedad para lograr la tolerancia permanente al alimento. Actualmente, parece deducirse que la inmunoterapia oral es capaz de inducir la desensibilización al huevo, pero deberán realizarse estudios con periodos de mantenimiento más prolongados para valorar si, como la inmunoterapia clásica con aeroalérgenos, la tolerancia puede lograrse y con ella, la curación de la alergia a huevo (114).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO

“La desensibilización es un tratamiento eficaz para pacientes con alergia persistente a huevo”

“Nuestro protocolo de desensibilización a huevo es un protocolo seguro para pacientes con alergia persistente a huevo”

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Conseguir la inducción de tolerancia oral (desensibilización) en pacientes diagnosticados de alergia persistente a huevo IgE mediada, que no han conseguido alcanzar la tolerancia de forma espontánea.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Aumentar el umbral de reacción ante un contacto accidental con huevo.
- Disminuir la gravedad de las reacciones ante un contacto accidental con huevo.
- Ofrecer a pacientes, familiares y personal docente medidas para la rápida detección de reacciones alérgicas graves por alimentos, así como protocolo de actuación ante las mismas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA

4.1 Diseño:

Se diseñó un estudio prospectivo experimental, no controlado en el que se incluyeron pacientes mayores de 5 años diagnosticados de alergia persistente a huevo.

4.2 Muestra:

Pacientes mayores de 5 años con alergia a huevo mediada por IgE, atendidos en las consultas externas de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria durante el periodo comprendido entre Septiembre de 2015 y Septiembre de 2017 y que cumplieran los criterios de inclusión.

a) Criterios de inclusión:

- a. Firma del consentimiento informado para estudio de alimentos (Anexo 1).
- b. Anamnesis de reacción inmediata (urticaria, angioedema, rinitis, disnea, dolor abdominal, vómitos, diarrea...) en un periodo de inferior a 2 horas tras la ingesta de huevo y que cumplan al menos dos de los siguientes criterios:
 - i. Pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick test) positivas (mayores de 3 mm que el control con suero salino) a al menos una de las fracciones y proteínas: clara, ovoalbúmina u ovomucoide (Laboratorios Alk-Abelló, Madrid, España).
 - ii. IgE específica positiva a al menos una de las fracciones o proteínas: clara ovoalbúmina u ovomucoide (>0,35 KU/L)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

mediante InmunoCAP® (Phadia, CAP system, Uppsala, Suecia).

- c. Prueba de exposición oral abierta (provocación oral abierta) positiva con tortilla casera de un huevo o reacción inequívoca tras la ingestión de huevo en los 3 últimos meses.
- d. Disponibilidad de los padres o tutores a acudir a las visitas establecidas por el protocolo, comprensión de los procedimientos de estudio y firma del consentimiento informado.
- e. Asistencia por parte de los pacientes, padres o tutores a los talleres impartidos en nuestra unidad para la detección precoz de reacciones alérgicas tras la exposición a alimentos, así como para la adecuada administración del tratamiento farmacológico de urgencia. Entrega del protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela de la Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAA) (Anexo 2), avalado por la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología clínica (SEAIC) y por la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP).

b) Criterios de exclusión:

- a. Pacientes inestables desde el punto de vista respiratorio o con alguna enfermedad intercurrente en el momento del inicio del estudio.
- b. Pacientes sin consentimiento informado firmado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

-
- c. Problemas psicológicos del paciente, padres o tutores que pudieran dificultar la adherencia terapéutica o la interpretación de reacciones adversas por el tratamiento.
 - d. Enfermedades cardiovasculares que constituyan una contraindicación para el uso de adrenalina (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial severa, ...).

4.3 Protocolo:

1. Historia clínica

Se registraron en el cuaderno de recogida de datos (Anexo 3), siempre por el mismo investigador, los siguientes datos:

- Datos de filiación: número de historia clínica, nombre y apellidos, año de nacimiento, municipio.
- Características del paciente: edad, sexo, peso, antecedentes familiares de atopia, antecedentes personales, antecedentes alergológicos.
- Datos de la primera reacción: edad de aparición, preparación del alimento, tipo de reacción presentada (cutánea, anafilaxia, ...), tipo de medicación necesaria para control de la reacción.
- Reacciones posteriores al diagnóstico: accidentales, transgresiones, contactos indirectos (forma de preparación del alimento, latencia de reacción, tipo de reacción, medicación necesaria para control de síntomas).
- Tolerancia a yema y huevo horneado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

2. Pruebas cutáneas

- Prick test: se realizaron a todos los pacientes con extractos de la casa comercial ALK-Abelló® para clara y yema; ovoalbúmina y ovomucoide de la casa comercial Bial-Arístegui® (Roxall®). Las pruebas se realizaron de acuerdo con los procedimientos estándar siguiendo las normas aceptadas internacionalmente. Como control negativo se utilizó solución salina al 0,5% y como control positivo, histamina con una concentración de 10 mg/ml. Se realizó la lectura a los 15 minutos y el resultado se valoró como positivo si presentaba reacción mayor de 3 mm que el control con suero salino.

3. Determinación de IgE total y específica

Se utilizó el sistema ImmunoCAP® (Pharmacia Diagnostic Uppsala Sweden). Los valores se expresan en kU/L con un rango entre 0,35 y 100 kU/L. Los valores obtenidos pueden expresarse también en clases: clase 0 (<0,35 kU/L), clase 1 (0,35-0,69 kU/L), clase 2 (0,70-3,49 kU/L) clase 3 (3,5-17,49 kU/L), clase 4 (17,5-49,9 kU/L), clase 5 (50-99,9 kU/L) y clase 6 (≥ 100 kU/L).

4. Prueba de exposición oral abierta

Se realizó una prueba de exposición oral abierta (provocación oral abierta), previa firma de consentimiento informado a los pacientes incluidos en nuestro estudio, diagnosticados de alergia a huevo y mayores de 5 años, que no hubieran alcanzado la tolerancia de forma espontánea y que presentaran pruebas cutáneas en prick o prick-prick positivas y/o IgE específica a huevo y/o a sus proteínas mayor de 0,35 kU/L, y que además, no hubieran presentado reacciones debidas a ese alimento en los últimos tres meses.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Para la realización de la prueba, se siguieron las normas establecidas por la Sociedad Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) (171): paciente asintomático (asma bien controlado con FEV1>80% con la medicación habitual, buen control de las lesiones de dermatitis atópica si las tuviera), ausencia de vacunación, infecciones intercurrentes activas y tratamiento sistémico en los 7 días previos, no realización de ejercicio durante las horas previas y posteriores a la provocación, y ésta se realizó bajo supervisión médica y a cargo de personal de enfermería entrenado y medios necesarios para controlar una reacción alérgica en caso de que se produjera.

La provocación se llevó a cabo en la unidad de alimentos de nuestro servicio a lo largo de una mañana y administrando 3 dosis con intervalos de 45 minutos entre cada una de ellas y un tiempo de espera final de 4 horas. Se realizó con tortilla casera de un huevo (peso aproximado de 50-60 gramos) y con unas dosis de 3 gramos, 10 gramos y resto de gramos hasta completar el peso total de la tortilla.

Previo a la administración de cada dosis se procedía a la exploración física mediante auscultación pulmonar y exploración de piel y mucosas, así como la toma de constantes por parte de nuestro personal al cargo.

La provocación se consideró positiva si aparecía al menos uno de los siguientes síntomas objetivables: urticaria y/o angioedema, tos, sibilantes, broncoespasmo, vómitos, diarrea o síncope con caída de tensión arterial. También se consideró positiva si presentaban persistencia de síntomas subjetivos más de 45 minutos (dolor abdominal, disnea, prurito oral).

El tratamiento que recibieron los pacientes fue con antihistamínicos (dexclorfeniramina) a dosis adecuada según edad y peso del paciente, si

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

presentaban síntomas cutáneos exclusivos o prurito oral. Si presentaban síntomas respiratorios y gastrointestinales, se trataron con antihistamínico (dexclorfeniramina) más corticoide (prednisona) y/o beta-agonistas (salbutamol) a dosis adecuada para peso y edad del paciente, y si aparecía afectación de dos o más órganos se administraba adrenalina intramuscular a dosis adecuadas para peso y edad del paciente hasta control de la reacción.

5. Inducción de tolerancia

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura médica para el desarrollo un nuevo protocolo para la inducción de tolerancia oral con huevo crudo y cocinado basado en la modificación de distintos protocolos ya publicados (20-22) y diseñado con especial atención en la seguridad, para que nuestros pacientes alcanzaran tolerancia de la forma más segura posible. Por este motivo, la duración aproximada del procedimiento fue de 15 semanas, con un número de visitas a nuestra unidad de diecinueve. La dosis de inicio se seleccionó por el margen de seguridad que ofrecía, basándonos en los protocolos descritos con pautas que comenzaban con cuantías equivalentes a 0,02-0,2 mg de clara liofilizada y a dosis medias de reacción 4,04-9,3 ml de clara cruda (23).

Dado que existe evidencia de que la clara cruda pasteurizada es al menos igual que la clara fresca respecto a su alergenicidad (21), se decidió utilizarla para asegurar la no contaminación del producto y por la facilidad de manipulación del mismo.

Por lo tanto, los primeros días se realizó con clara cruda pasteurizada (Huevos Guillén® s.l) y alcanzada la cantidad de 550 mg de proteína (5 ml de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

clara cruda pasteurizada), se continuó con gramos de tortilla de un huevo (50-60 gr) proporcionada por el paciente.

Teniendo estos datos en consideración, se diseñó un protocolo de desensibilización para llevarlo a cabo en 15 semanas, divididas en dos fases, que se llevaron a cabo tras la firma del consentimiento informado (Anexo 5):

a. Fase de inducción de tolerancia:

- i. Primera fase: durante la primera fase (primera semana) el paciente acudía diariamente a nuestra unidad de lunes a viernes en horario de 8:30 a 15:30, donde se le administraban bajo estricta supervisión médica 3 dosis de clara cruda incluida en un zumo de frutas elegido por el paciente, con intervalos de 30 minutos entre cada una de ellas y permaneciendo en observación 4 horas tras la última toma. El último día, viernes, se daba una única dosis. La administración de las dosis se llevó a cabo siguiendo el esquema de la Tabla I.

Si aparecía reacción durante la administración de alguna dosis, se paraba la administración de ese día y se administraba la medicación necesaria para el control de síntomas. La reacción positiva y el tratamiento se consideraba de la misma forma que en la provocación abierta. Si presentaba reacción con una dosis, se reanudaba el protocolo al día siguiente, comenzando por la última dosis tolerada. Si presentaba reacción dos veces con la misma dosis, se decidía utilizar premedicación.

Si el paciente presentaba reacciones que precisaran adrenalina durante esta fase, se suspendía el procedimiento y se evaluaba

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

nuevas posibilidades para la inducción de tolerancia como la utilización durante varias semanas antes y durante el proceso de Omalizumab, anticuerpo monoclonal capaz de fijar IgE y que se administraría mensualmente de forma subcutánea y de forma indefinida, o la utilización de nuevo protocolo en proceso para la realización de inducción de tolerancia con huevo cocinado.

Durante esta primera semana, los días que el paciente no acudía a nuestro servicio, sábado y domingo, debía tomar en su domicilio la última dosis tolerada en el hospital, para mantener tolerancia.

Tabla I: Administración de dosis en la primera fase del protocolo.

Primera Fase	Dilución	Dosis en ml	Dosis en gr de proteína
Día 1 Lunes	1/1000	1 ml	0,11 mg
	1/1000	2 ml	0,22 mg
	1/1000	3 ml	0,33 mg
Día 2 Martes	1/100	0,5 ml	0,55 mg
	1/100	0,7 ml	0,77 mg
	1/100	1 ml	1,10 mg
Día 3 Miércoles	1/100	2 ml	2,2 mg
	1/100	3 ml	3,3 mg
	1/100	5 ml	5,5 mg
Día 4 Jueves	1/10	1 ml	11 mg
	1/10	2 ml	16,5 mg
	1/10	2 ml	16,5 mg
Día 5 Viernes	1/1	0,4 ml	44 mg

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- ii. **Segunda fase:** durante la segunda fase (de la semana 2 a la 14), el paciente acudiría a la unidad de alimentos de nuestro servicio una vez a la semana (jueves) en horario de 8:30-14:00, para la administración de dosis única, progresivamente creciente, siguiendo el esquema de la Tabla II y mantenía de forma diaria durante toda la semana, en domicilio, la dosis tolerada en nuestro servicio.

Tabla II: Administración de dosis en la segunda fase del protocolo.

Segunda Fase	Dilución/Tortilla*	Dosis en ml/gr de tortilla	gr de proteína
Día 6	1/1	0,5 ml	55 mg
Día 7	1/1	0,7 ml	77 mg
Día 8	1/1	1 ml	110 mg
Día 9	1/1	1,3 ml	143 mg
Día 10	1/1	2 ml	220 mg
Día 11	1/1	2,5 ml	275 mg
Día 12	1/1	3,2 ml	352 mg
Día 13	1/1	4 ml	440 mg
Día 14	1/1	5 ml	550 mg
Día 15	Tortilla	8 gr	1,04 gr
Día 16	Tortilla	12 gr	1,56 gr
Día 17	Tortilla	25 gr	3,25 gr
Día 18	Tortilla	40 gr	5,20 gr
Día 19	Tortilla	50-60 gr aprox (tortilla completa)	6,5-7.8 gr

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

*Tortilla de un huevo (50-60 gr) aportada todas las semanas por el paciente.

- b. Fase de mantenimiento: tras alcanzar la tolerancia en nuestro servicio de una tortilla de un huevo (50-60 gr), para mantener la tolerancia los pacientes debían tomar alimentos que contuvieran huevo y trazas, así como mantener una toma de 2-3 huevos bien cocinados de forma semanal.
- c. Premedicación: aquellos pacientes que presentaron reacciones durante el incremento de dosis dos veces con la misma dosis, se establecía una premedicación. Ésta se realizó con antihistamínico *cetirizina* a 0,25 mg/kg que, una vez iniciada, se mantenía hasta finalizar el procedimiento. Para la retirada del antihistamínico, se evaluaba al paciente al mes de la finalización del proceso, y si no había presentado ninguna reacción en domicilio durante ese mes, se retiraba.

6. Seguimiento

Los controles se realizaron a uno, tres, seis y doce meses de la finalización del procedimiento. En todas las visitas se recogieron datos sobre número de huevos ingeridos a la semana, la tolerancia al alimento tanto crudo como cocinado, presencia de reacciones en domicilio y necesidad de tratamiento en caso de presentarlas. En la primera visita, al mes de finalizado el procedimiento, se realizó nuevamente el cuestionario de calidad de vida, se recogió sangre para nueva determinación de IgE e IgG4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

específicas, así como la realización nuevamente de las pruebas cutáneas
en prick para huevo y sus proteínas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

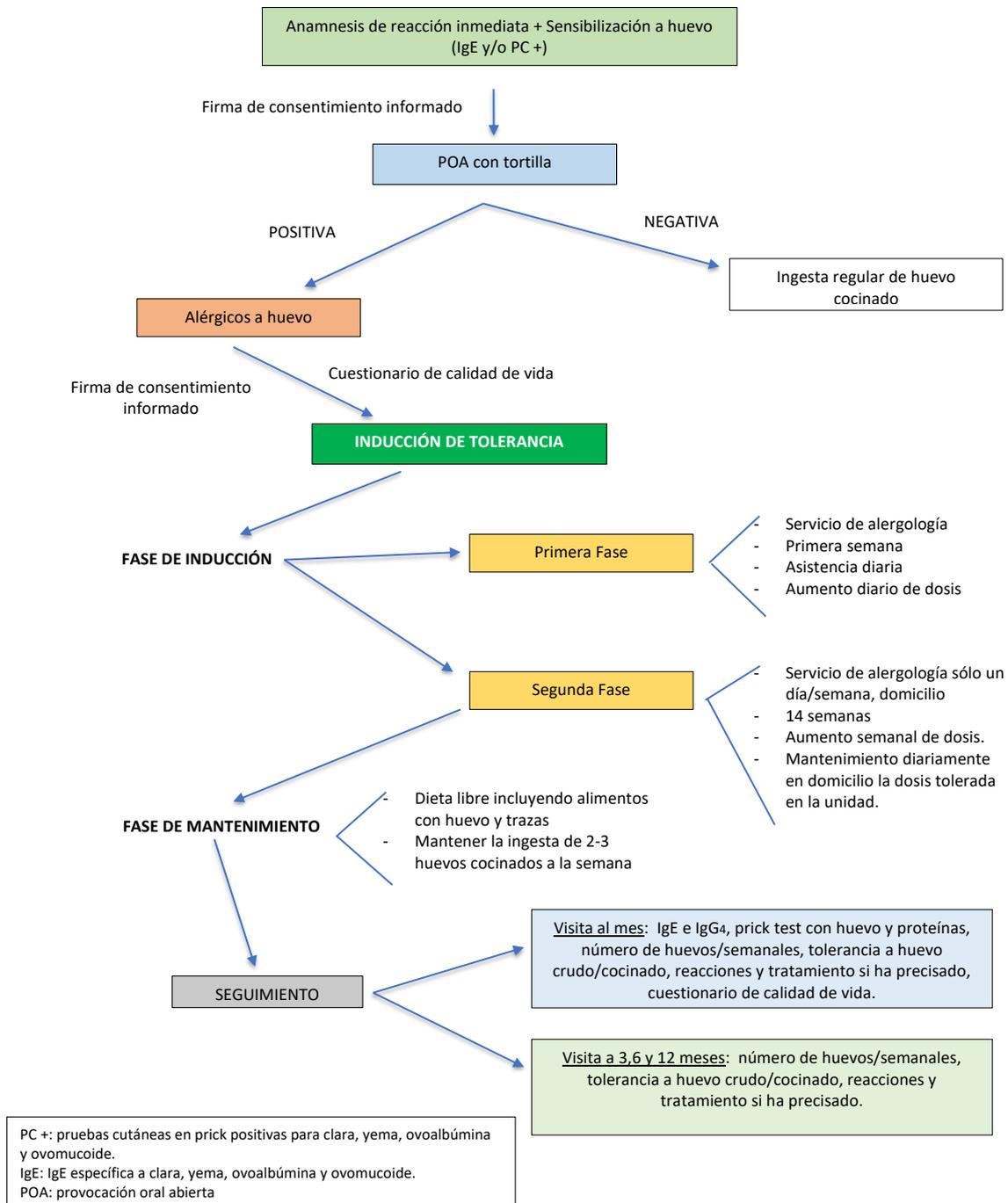
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

4.4 Cronograma:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

4.5 *Ética:*

El investigador principal, la Dra. Elena Rodríguez Plata, se comprometió a que el estudio se llevara a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica.

4.6 *Análisis Estadístico:*

Se ha realizado un estudio descriptivo y analítico de diversas variables que describen los resultados de desensibilización al huevo en nuestra muestra de 34 pacientes. Los estadísticos descriptivos correspondientes se calcularon según el tipo de variable: continuas con media \pm ES (en las variables continuas de distribución no normal se incluye la mediana que nos indica mejor que la media el valor central de la distribución en este tipo de variables) y discretas con estudio de frecuencias y porcentajes.

Dado que para el estudio de los valores de IgE específica y pruebas cutáneas como factores predictores de tolerancia (Prick test y Duración de visitas), no presentaban una distribución normal, se utilizó el test de correlación de Rho de Spearman.

Por el mismo motivo, para el análisis de la correlación entre el Prick test con el Número de reacciones, también se utilizó el test de correlación de Rho de Spearman.

Para determinar la relación entre el Prick test y la variable Necesidades de premedicación, al ser esta última una variable categórica, es preciso utilizar una prueba de comparación entre grupos independientes no paramétrica (con Prick Clara y Yema: U Mann Whitney) y paramétrica (Ovoalbúmina y Ovomucoide: T-Student).

En el análisis de la relación entre Prick test y la Eficacia de la desensibilización, la variable Eficacia de desensibilización es categórica, por lo que se realizó una prueba

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

de comparación entre grupos independientes no paramétrica (con Prick Clara y Yema: U Mann Whitney) y paramétrica (Ovoalbúmina y Ovomucoide: T-Student).

En la correlación del Prick-Prick con la duración (Número de visitas), aunque el Prick-Prick test presenta distribución normal, el Número de visitas tiene una distribución distinta de la normal en la muestra, por lo que el test de correlación utilizado es el de Spearman.

El mismo análisis precisó el estudio de la correlación del Prick-Prick test con el número de reacciones presentadas por los pacientes.

En la relación entre el Prick-Prick con las necesidades de premedicación, la variable Premedicación es categórica, por lo que se utilizó una prueba de comparación entre grupos independientes no paramétrica (U Mann Whitney). La misma prueba fue utilizada para estudiar la relación entre el Prick-Prick y la eficacia de la desensibilización.

Para la correlación entre la IgE específica y la duración del procedimiento, así como para el estudio de la correlación entre la IgE específica y el número de reacciones, se utilizó la prueba Rho Spearman, ya que todas las variables no tienen una distribución normal de los datos.

Para el análisis de la relación existente entre la IgE específica con las Necesidades de premedicación, la variable IgEs previas no presentan distribución normal, por lo que la prueba realizada para comparar grupos de Premedicación será no paramétrica (U Mann Whitney). Por el mismo motivo, también se utilizó esta prueba para determinar la relación entre la IgE específica con el resultado de la desensibilización.

En la relación entre Anafilaxia previa y Eficacia de la desensibilización, debido a que se trata de dos variables categóricas, fue preciso utilizar la prueba Chi cuadrado de Pearson para analizar la frecuencia de casos de una en los grupos de la otra.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

En la relación entre Anafilaxia previa y Número de reacciones con tratamiento con adrenalina, esta última variable presenta una distribución no normal, por lo que para su análisis fue preciso utilizar la prueba de U Mann Whitney.

Para analizar la relación entre el Antecedente personal de Asma y la Eficacia de la desensibilización, al ser dos variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson para analizar la frecuencia de casos de una en los grupos de la otra.

El análisis de la relación entre el Antecedente personal de Asma y el Número de reacciones y el Número de reacciones que precisaron adrenalina, fue un análisis de comparación entre grupos de Asma Si-No según el número de reacciones. Como esta variable no es de distribución normal se utilizó una prueba no paramétrica, la U de Mann Whitney.

Finalmente, en el estudio de la evolución de las pruebas en Prick e IgE específicas tras la Desensibilización, al tratarse de variables continuas, se buscó analizar su evolución comparando los resultados antes y después de la desensibilización. Como son variables no normales, se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon.

4.7 Limitaciones del estudio:

Al tratarse de un estudio descriptivo, no es posible establecer con certeza la asociación real de las variables, solo permite informar de la relación que “parece” existir entre dos variables.

Otra limitación de este estudio es que los pacientes con alergia persistente son incluidos en el estudio en diferentes momentos de la evolución natural de su enfermedad (la enfermedad se considera persistente a los 4 años del diagnóstico y la duración de este estudio es inferior). No obstante, considerando que al inicio del estudio sólo se incluirán pacientes con alergia a huevo comprobada mediante provocación oral, con el mismo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

protocolo en todos, los resultados obtenidos pueden ser muy representativos de la población que queremos estudiar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 5: RESULTADOS y DISCUSIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

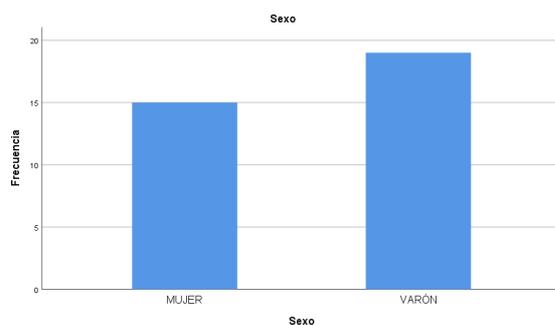
CAPÍTULO 5: RESULTADOS y DISCUSIÓN

5.1 PACIENTES.

En el estudio se incluyeron un total de 34 pacientes mayores de 5 años de edad diagnosticados de alergia persistente a huevo mediada por IgE, atendidos en las consultas externas de Alergología del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria durante el periodo comprendido entre Septiembre de 2015 y Septiembre de 2017 y que cumplieron los criterios de inclusión.

De los 34 pacientes, 15 fueron mujeres y 19 varones, lo que corresponde a un 44.1% de mujeres frente a un 55.9% de varones.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	MUJER	15	44,1
	VARÓN	19	55,9
	Total	34	100,0



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

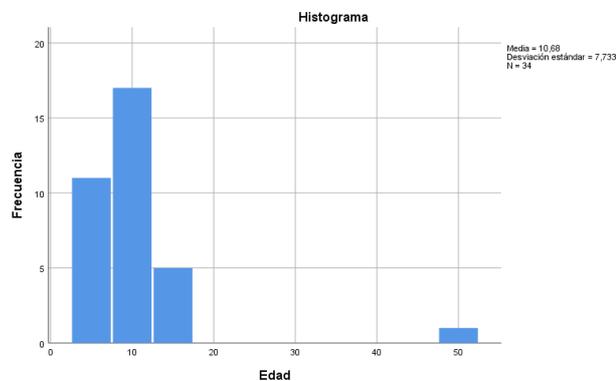
15/07/2021 11:36:36

La edad media \pm DS de los sujetos de la muestra es de 10.68 ± 3 años.

- Mediana es de 9 años
- Valor mínimo es de 5 años
- Valor máximo es de 51 años

		Estadístico	Desv. Error	
Edad	Media	10,68	1,326	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,98	
		Límite superior	13,37	
	Mediana	9,00		
	Mínimo	5		
	Máximo	51		
	Rango	46		

La distribución no normal de los datos se aprecia en la siguiente gráfica:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Las características de los pacientes al inicio del procedimiento respecto al tamaño de la prueba cutánea en prick al huevo (clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide) expresada en milímetros (mm) de diámetro de pápula, IgE específica a clara y yema de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide, expresados en kU/L, fueron las que se muestran en la tabla I.

▪ Tabla I: Características de los pacientes al inicio del procedimiento I.

Descriptivos			Estadístico	Desv. Error
PrickClaraPrev	Media		11,48	0,920
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,59	
		Límite superior	13,37	
PrickYemaPrev	Media		8,48	0,703
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,04	
		Límite superior	9,93	
PrickOvoalbPrev	Media		9,15	0,677
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,76	
		Límite superior	10,54	
PrickOvomucPrev	Media		10,48	0,969
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,49	
		Límite superior	12,47	
PrickprickPrev	Media		10,37	0,884
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,55	
		Límite superior	12,19	
IgEClaraPrev	Media		14,8581	4,29731
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6,0249	
		Límite superior	23,6914	
IgEYemaPrev	Media		4,4581	1,40476
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,5706	
		Límite superior	7,3457	
IgEOvoalbPrev	Media		8,0133	2,44532
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,9869	
		Límite superior	13,0398	
IgEOvomucPrev	Media		8,5100	2,31650
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	3,7484	
		Límite superior	13,2716	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Respecto a otras variables recogidas como antecedentes familiares de atopia, antecedentes personales de dermatitis atópica, broncoespasmos en la infancia y otras alergias alimentarias, los resultados se recogen en la tabla II.

- Tabla II: Características de los pacientes al inicio del procedimiento II.

Variables	Muestra	%
Antecedentes Familiares de atopia	Sí → 23	65.7%
	No → 12	34.3%
Antecedentes Personales de atopia		
- Dermatitis atópica	Sí → 32	91.4%
	No → 3	8.6%
- Broncoespasmos en infancia	Sí → 16	45.7%
	No → 19	54.3%
Otras alergias alimentarias	Sí → 18	51.4%
	No → 17	48.6%

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

5.2 RESULTADOS DE LA DESENSIBILIZACIÓN.

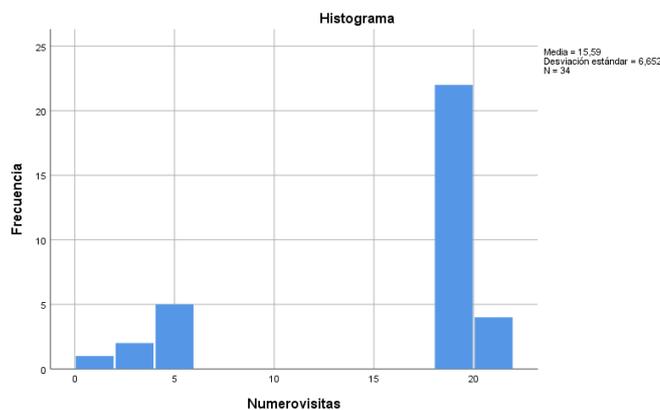
5.2.1 Duración de la desensibilización.

a. Duración de la desensibilización en visitas:

		Estadístico	Desv. Error	
Numerovisitas	Media	15,59	1,141	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13,27	
		Límite superior	17,91	
	Mediana	19,00		
	Mínimo	1		
	Máximo	21		
	Rango	20		

- El número medio de visitas \pm ES fue de $15.59 \pm 1,14$.
- La mediana (valor de la variable de posición central) es 19 visitas.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

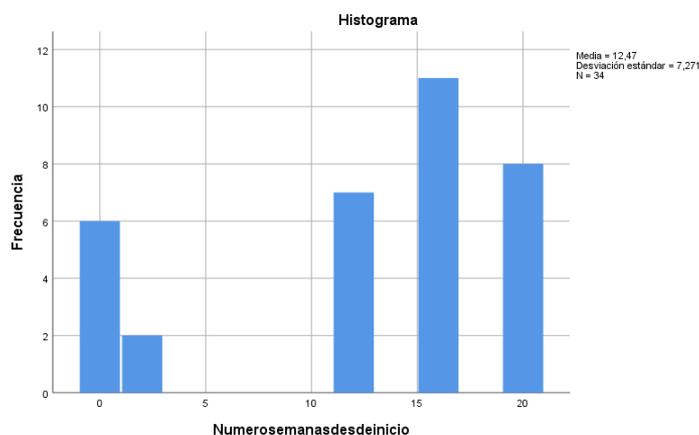
15/07/2021 11:36:36

b. Duración de la desensibilización en semanas.

		Estadístico	Desv. Error	
Numerosemanasdesdeinicio	Media	12,47	1,247	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,93	
		Límite superior	15,01	
	Mediana	16,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	20		
	Rango	20		

- El número medio de semanas desde el inicio \pm ES fue de $12,47 \pm 1,24$.
- La mediana para esta variable es 16.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

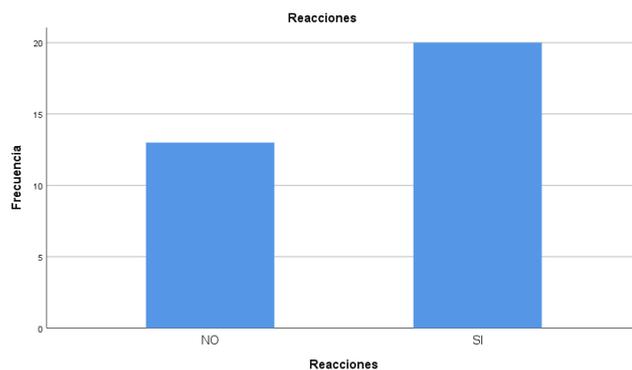
15/07/2021 11:36:36

5.2.2 Reacciones durante la desensibilización.

a. Reacciones durante la desensibilización: Sí o No.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NO	13	38,2	39,4
	SI	20	58,8	60,6
	Total	33	97,1	100,0
Perdidos	X	1	2,9	
Total		34	100,0	

Se observaron en la muestra un 60,6% de reacciones durante la desensibilización, frente a un 39,4% de casos que no reaccionaron.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

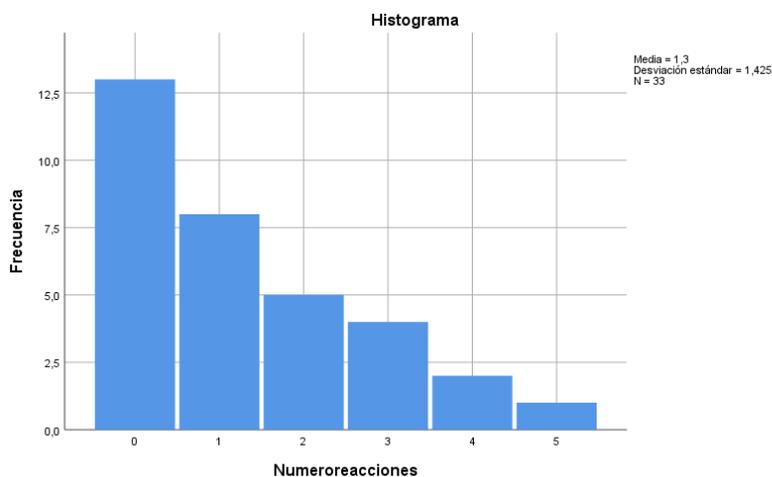
15/07/2021 11:36:36

b. Número de reacciones durante la desensibilización:

		Estadístico	Desv. Error	
Numeroreacciones	Media	1,30	0,248	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,80	
		Límite superior	1,81	
	Mediana	1,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	5		
	Rango	5		

- El número medio de reacciones \pm ES fue de $1,3 \pm 0,248$.
- La mediana para esta variable es 1.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

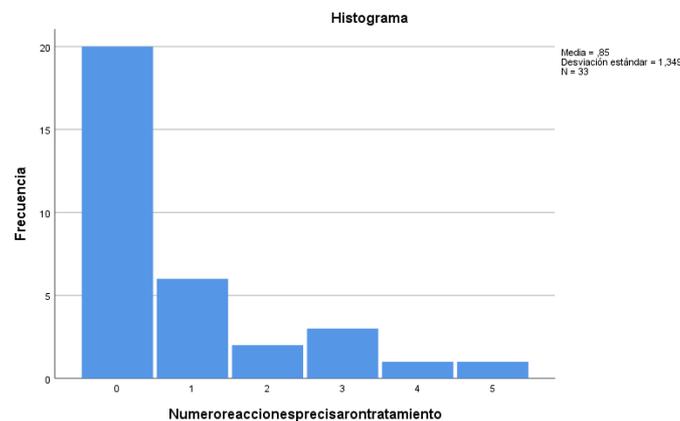
15/07/2021 11:36:36

	Estadístico	Desv. Error
Numeroreaccionesprecisarontratamiento	Media	0,85
	95% de intervalo de confianza para la media	
	Límite inferior	0,37
	Límite superior	1,33
	Mediana	0,00
	Mínimo	0
	Máximo	5
	Rango	5

c. Número de reacciones que precisaron tratamiento:

- El número medio de reacciones \pm ES que precisó tratamiento fue de $0,85 \pm 0,235$.
- La mediana para esta variable es 0.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

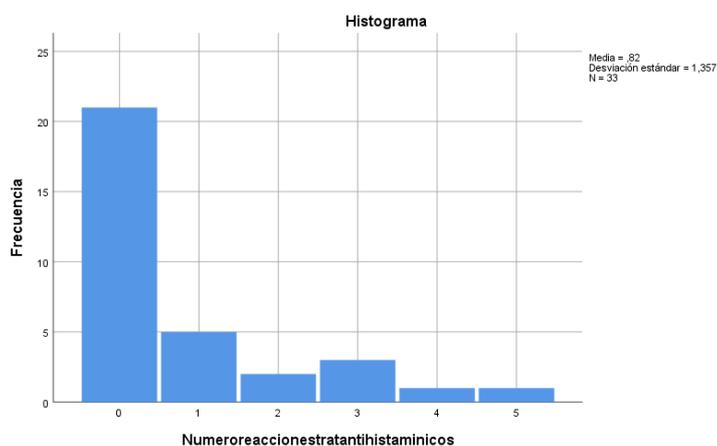
15/07/2021 11:36:36

d. Número de reacciones que precisaron tratamiento con antihistamínicos:

		Estadístico	Desv. Error	
Numeroreaccionestrantihistaminicos	Media	0,82	0,236	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,34	
		Límite superior	1,30	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	5		
	Rango	5		

- El número medio de reacciones ± ES que precisó tratamiento con antihistamínico fue de $0,82 \pm 0,236$.
- La mediana para esta variable es 0.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

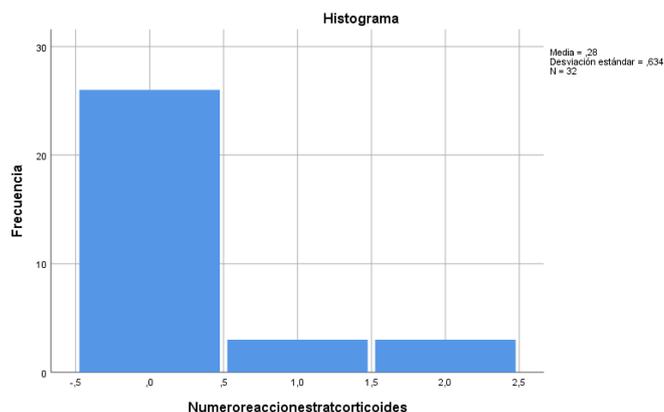
15/07/2021 11:36:36

e. Número de reacciones que precisaron tratamiento con corticoides:

		Estadístico	Desv. Error	
Numeroreaccionestratcorticoides	Media	0,28	0,112	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,05	
		Límite superior	0,51	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	2		
	Rango	2		

- El número medio de reacciones \pm ES que precisó tratamiento con corticoides fue de $0,28 \pm 0,112$.
- La mediana para esta variable es 0.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

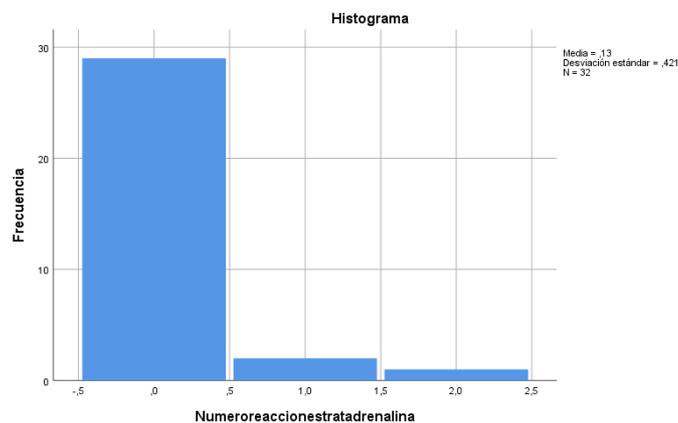
15/07/2021 11:36:36

f. Número de reacciones que precisaron tratamiento con adrenalina:

		Estadístico	Desv. Error	
Numeroreaccionestrata adrenalina	Media	0,13	0,074	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-0,03	
		Límite superior	0,28	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	2		
	Rango	2		

- El número medio de reacciones \pm ES que precisó tratamiento con adrenalina fue de $0,13 \pm 0,07$.
- La mediana para esta variable es 0.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

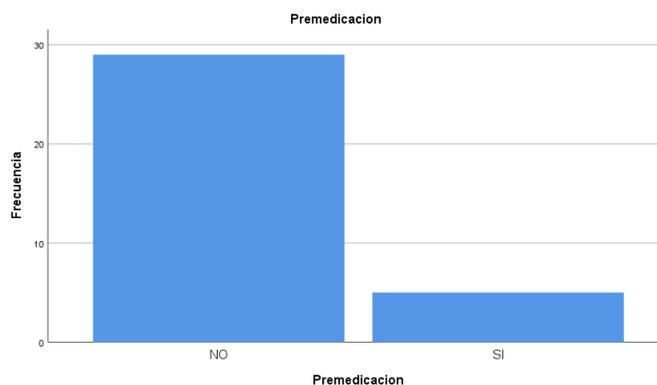
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

5.2.3 Premedicación durante la desensibilización: Sí o No

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NO	29	85,3	85,3
	SI	5	14,7	14,7
	Total	34	100,0	100,0

La frecuencia de casos premedicados durante la desensibilización en la muestra es de un 14,7%, frente a un 85,3% de casos que no se premedicaron.



5.2.4 Eficacia de la desensibilización.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	SUSPENDIDA	6	17,6	17,6
	TOTAL	28	82,4	82,4
	Total	34	100,0	100,0

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

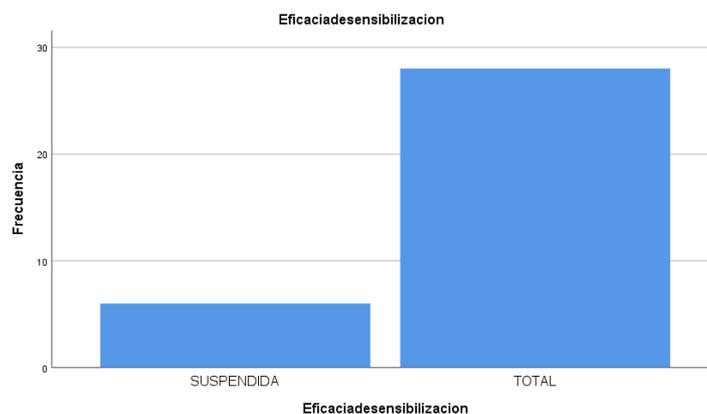
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La eficacia total se consiguió en un 82,4% de los casos frente al 17,6% de casos con eficacia suspendida.



5.3 SEGUIMIENTO DE LA DESENSIBILIZACIÓN.

5.3.1 Tolerancia a los 6 meses de seguimiento:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	SUSPENDIDA	6	17,6	17,6
	TOTAL	28	82,4	82,4
	Total	34	100,0	100,0

La tolerancia a los 6 meses de seguimiento fue total en un 82,4% de los casos frente al 17,6% de casos con tolerancia suspendida.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

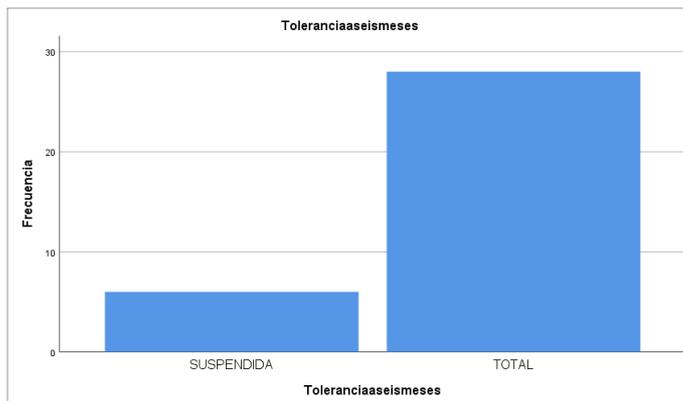
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



5.3.2 Tolerancia al año de seguimiento:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	SUSPENDIDA	6	17,6	17,6
	TOTAL	28	82,4	82,4
	Total	34	100,0	100,0

La tolerancia al año de seguimiento fue total en un 82,4% de los casos frente al 17,6% de casos con tolerancia suspendida.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mrcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

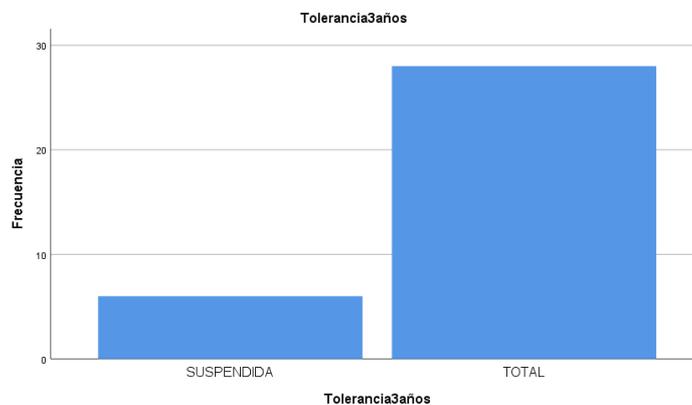
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

5.3.3 Tolerancia a los 3 años de seguimiento:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	SUSPENDIDA	6	17,6	17,6
	TOTAL	28	82,4	82,4
	Total	34	100,0	100,0

La tolerancia a los tres años de seguimiento fue total en un 82,4% de los casos frente al 17,6% de casos con tolerancia suspendida.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

5.4 VALORES DE PRUEBAS CUTÁNEAS E IgE ESPECÍFICA COMO FACTORES PREDICTORES DE TOLERANCIA.

5.4.1 Pruebas intraepidérmicas o Prick Test:

a. Correlación del prick test con la duración de la desensibilización:

- Prick test de clara previo a la desensibilización:

		Estadístico	Desv. Error
PrickClaraPrev	Media	12,41	0,919
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10,54
		Límite superior	14,28
	Mediana	11,50	
	Mínimo	6	
	Máximo	24	
	Rango	18	

- El valor medio del prick test de Clara Prev \pm ES fue de $12,41 \pm 0,91$ mm.
- La mediana para esta variable es 11,50 mm.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

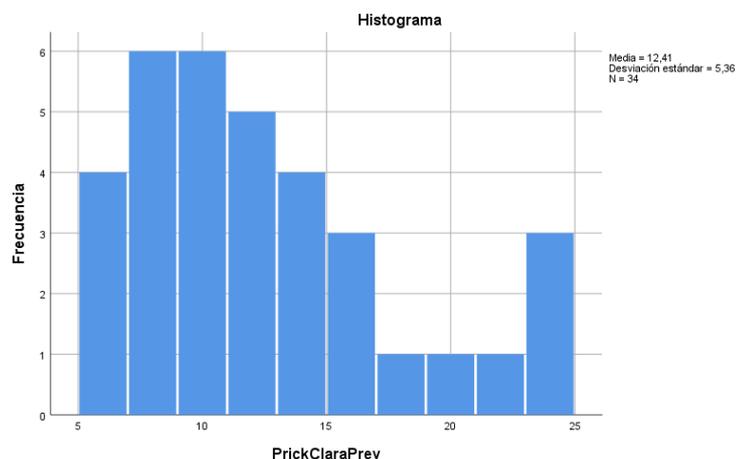
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Tanto *Número de visitas* como *prick test para clara previo a la desensibilización* son variables que tienen una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

			PrickClaraPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	Coefficiente de correlación	-0,174
		Sig. (bilateral)	0,326
		N	34

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, negativa** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y no significativa (sig.0,32).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilera
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

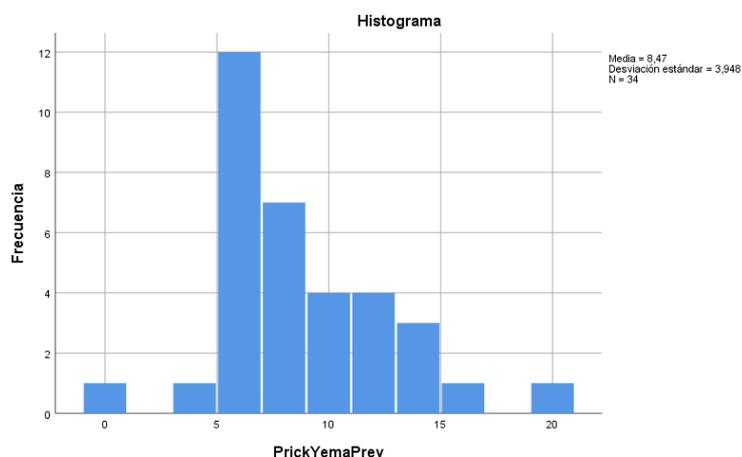
15/07/2021 11:36:36

• Prick test de yema previo a la desensibilización:

		Estadístico	Desv. Error	
PrickYemaPrev	Media	8,47	0,677	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,09	
		Límite superior	9,85	
	Mediana	7,50		
	Mínimo	0		
	Máximo	20		
	Rango	20		

- El valor medio del prick test de Yema Prev \pm ES fue de $8,47 \pm 0,67$ mm.
- La mediana para esta variable es 7.50 mm.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Tanto *Número de visitas* como *prick test para yema previo a la desensibilización* son variables que tienen una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

			PrickYemaPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	Coefficiente de correlación	-0,119
		Sig. (bilateral)	0,503
		N	34

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, negativa** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y no significativa (sig.0,50).

- **Prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización:**

			Estadístico	Desv. Error
PrickOvoalbPrev	Media		9,88	0,714
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,43	
		Límite superior	11,33	
	Mediana		9,00	
	Mínimo		0	
	Máximo		20	
	Rango		20	

- El valor medio del prick test de Ovoalbúmina Prev \pm ES fue de $9,88 \pm 0,71$ mm.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

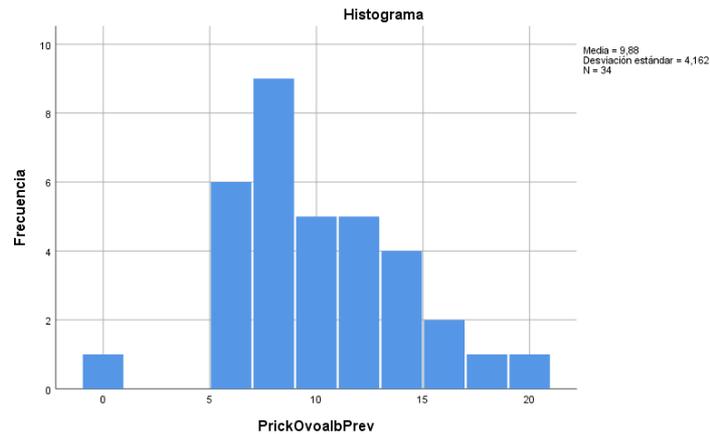
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- La mediana para esta variable es 9 mm.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



Aunque el *prick test a ovoalbúmina previo a la desensibilización* presenta una distribución normal, el *Número de visitas* tiene una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

			PrickOvoalbPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	Coefficiente de correlación	-0,271
		Sig. (bilateral)	0,121
		N	34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prueba de correlación Rho de Spearman indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, negativa** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y no significativa (sig.0,12).

- **Prick test de ovomucoide previo a la desensibilización:**

		Estadístico	Desv. Error
PrickOvomucPrev	Media	11,18	1,032
	95% de intervalo de confianza para la media		
	Límite inferior	9,08	
	Límite superior	13,28	
	Mediana	10,00	
	Mínimo	0	
	Máximo	25	
	Rango	25	

- El valor medio del prick test de Ovomucoide Prev \pm ES fue de 11,18 \pm 1,03 mm.
- La mediana para esta variable es 10 mm.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

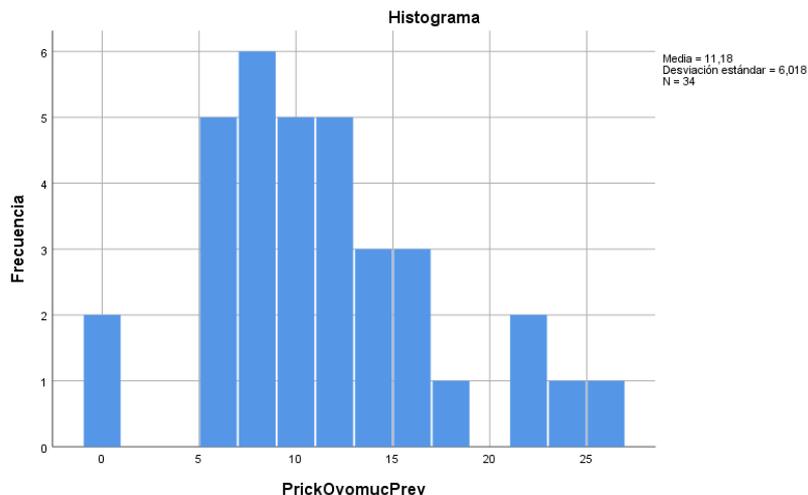
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Aunque el *prick test a ovomucoide previo a la desensibilización* presenta una distribución normal, el *Número de visitas* tiene una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

			PrickOvomucPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	Coefficiente de correlación	-0,190
		Sig. (bilateral)	0,282
		N	34

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, negativa** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y no significativa (sig.0,28).

b. Correlación del prick test con el número de reacciones:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

- **Prick test de clara previo a la desensibilización:**

Tanto *Número de reacciones* como *prick test para clara previo a la desensibilización* son variables que tienen una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

Rho de Spearman	Numeroreacciones	Coefficiente de correlación	PrickYemaPrev
		Sig. (bilateral)	0,012
		N	0,948
			33

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, positiva** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y no significativa (sig.0,30).

- **Prick test de yema previo a la desensibilización:**

Tanto *Número de reacciones* como *prick test para yema previo a la desensibilización* son variables que tienen una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

Rho de Spearman	Numeroreacciones	Coefficiente de correlación	PrickClaraPrev
		Sig. (bilateral)	0,184
		N	0,305
			33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, positiva** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y no significativa (sig.0,94).

- **Prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización:**

Aunque el *prick test a ovoalbúmina previa a la desensibilización* presenta una distribución normal, el *Número de reacciones* tiene una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

Rho de Spearman	Numeroreacciones	Coefficiente de correlación	PrickOvoalbPrev
		Sig. (bilateral)	.478**
		N	0,005
			33

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación media, positiva** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y **significativa** (sig.0,005).

Cuando el *prick de ovoalbúmina previo* aumenta, aumenta el número de reacciones.

El coeficiente de determinación $r^2 = 0,228$ indica que un 22,8% de la variable PrickOvoalbPrev se puede explicar por el número de reacciones.

- **Prick test de ovomucoide previo a la desensibilización:**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Aunque el *prick test a ovomucoide previo a la desensibilización* presenta una distribución normal, el *Número de reacciones* tiene una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

			PrickOvomucPrev
Rho de Spearman	Numeroreacciones	Coefficiente de correlación	0,200
		Sig. (bilateral)	0,263
		N	33

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación baja, positiva** (cuando aumenta una, la otra disminuye) y **no significativa** (sig.0,26).

c. Relación del prick test con la necesidad de premedicación:

La variable *Premedicación* es categórica. Por tanto, vamos a hacer una prueba de comparación entre grupos independientes no paramétrica (con PrickClara y Yema: **Mann Whitney**) y paramétrica (Ovoalb y Ovomuc: **T-Student**).

• **Prick test de clara previo a la desensibilización:**

Premedicacion		N	Media	Desv. Error promedio
PrickClaraPrev	SI	5	13,40	2,960
	NO	29	12,24	0,972

La prueba **U de Mann-Whitney** indica que **no hay diferencias significativas** entre ambos grupos de *Premedicación Si-No* en cuanto a los resultados del *prick test de clara previo a la desensibilización* (sig. 0.706).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

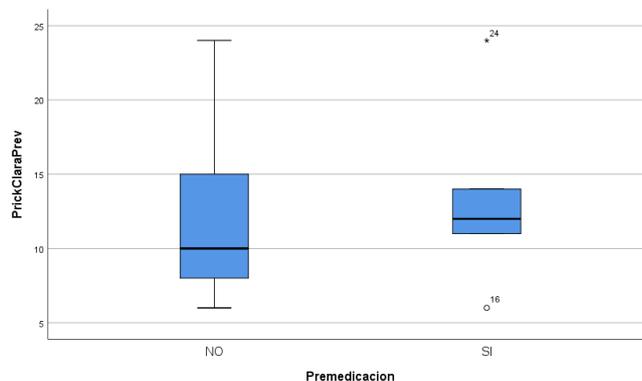
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Representación en forma de gráficos de cajas y bigotes de los valores de percentil 10, 25, 50 (mediana), 75 y 90.



- **Prick test de yema previo a la desensibilización:**

La prueba **U de Mann-Whitney** indica que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de *Premedicación Si-No* en cuanto a los resultados del *prick test de yema previo a la desensibilización* (sig. 0.603).

Representación en forma de gráficos de cajas y bigotes de los valores de percentil 10, 25, 50 (mediana), 75 y 90.

Premedicacion	N	Media	Desv. Error promedio
PrickYemaPrev SI	5	7,40	0,980
NO	29	8,66	0,776

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

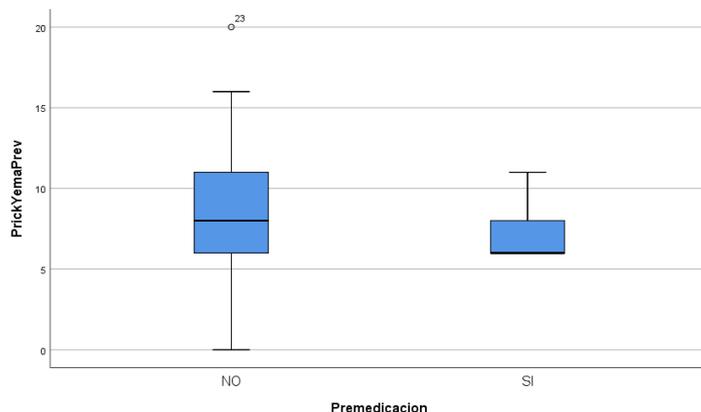
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

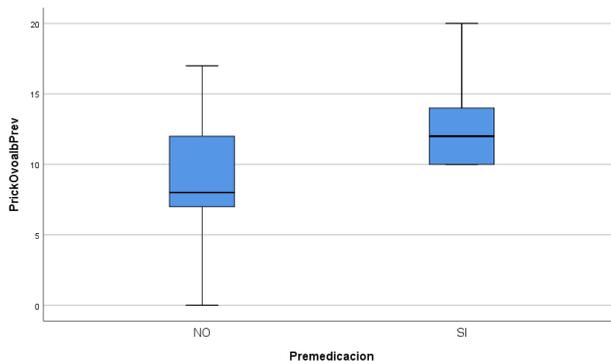
15/07/2021 11:36:36



• Prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización:

Premedicacion		N	Media	Desv. Error promedio
PrickOvoalbPrev	SI	5	13,20	1,855
	NO	29	9,31	0,735

La prueba **T de Student** indica que **hay diferencias significativas** entre los grupos de *Premedicación*, siendo significativamente mayor la magnitud del *prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización* en el grupo de *Si premedicación* (sig. 0,05).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

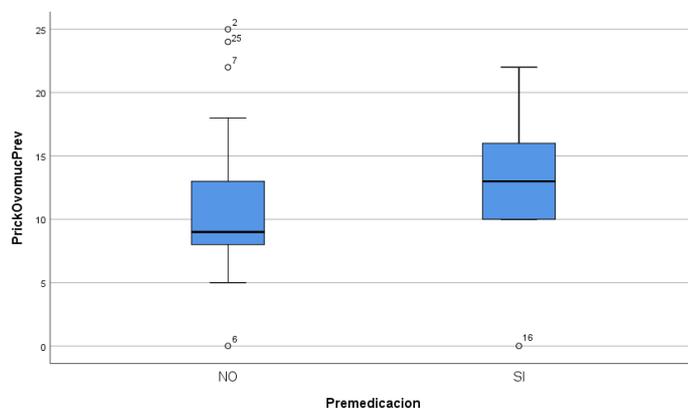
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

• Prick test de ovomucoide previo a la desensibilización:

Premedicacion	N	Media	Desv. Error promedio
PrickOvomucPrev SI	5	12,20	3,639
NO	29	11,00	1,067

La prueba **T de Student** indica que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de *Premedicación Si – NO* en cuanto a los resultados del *prick test de ovomucoide previo a la desensibilización* (0,687).



d. Relación del prick test con la eficacia de la desensibilización:

La variable *Eficacia de desensibilización* es categórica. Por tanto, vamos a hacer una prueba de comparación entre grupos independientes no paramétrica (con PrickClara y Yema: **U Mann Whitney**) y paramétrica (Ovoalb y Ovomuc: **T-Student**).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

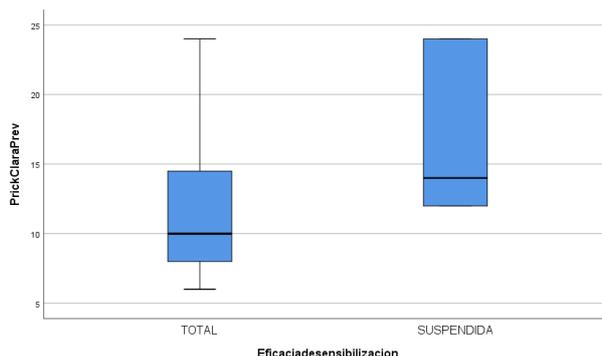
15/07/2021 11:36:36

• Prick test de clara previo a la desensibilización:

Eficiadesensibilizacion	N	Media	Desv. Error promedio
PrickClaraPrev TOTAL	28	11,50	0,928
SUSPENDIDA	6	16,67	2,348

La prueba U de Mann-Whitney indica que **hay diferencias significativas** entre ambos grupos de *Eficacia de la desensibilización* en cuanto a los resultados del *prick test de clara previo a la desensibilización* (sig. 0,03).

La magnitud del *prick test de clara previo a la desensibilización* es significativamente mayor en el grupo de *Eficacia de desensibilización suspendida*.



• Prick test de yema previo a la desensibilización:

Eficiadesensibilizacion	N	Media	Desv. Error promedio
PrickYemaPrev TOTAL	28	8,00	0,707
SUSPENDIDA	6	10,67	1,838

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

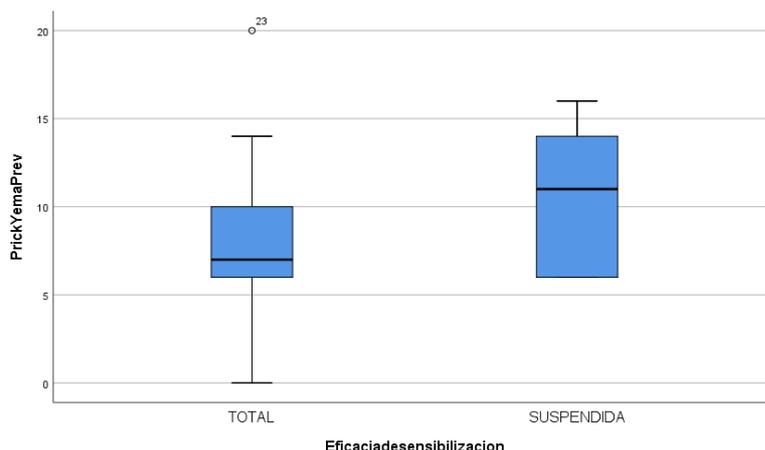
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prueba U de Mann-Whitney indica que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de *Eficacia de Desensibilización* en cuanto a los resultados del prick test de yema previo a la desensibilización (0,18).



• Prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización:

Eficacia desensibilización	N	Media	Dev. Error promedio
Prick OvoalbPrev TOTAL	28	8,86	0,660
SUSPENDIDA	6	14,67	1,585

La prueba T de Student indica que hay diferencias significativas entre los grupos de *Eficacia de Desensibilización*, siendo significativamente mayor la magnitud

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

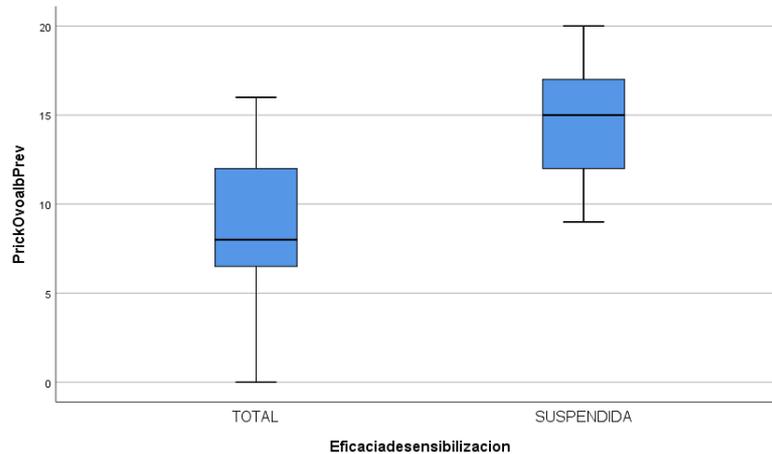
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

del prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización en el grupo de *Suspendida* (sig. 0,001).



- Prick test de ovoalbúmina previo a la desensibilización:

Eficaciadesensibilizacion	N	Media	Dev. Error promedio
PrickOvomucPrev TOTAL	28	10,04	1,040
SUSPENDIDA	6	16,50	2,391

La prueba T de Student indica que hay diferencias significativas entre los grupos de *Eficacia de Desensibilización*, siendo significativamente mayor la magnitud del prick test de ovomucoide previo a la desensibilización el grupo de *Suspendida* (sig. 0,014).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

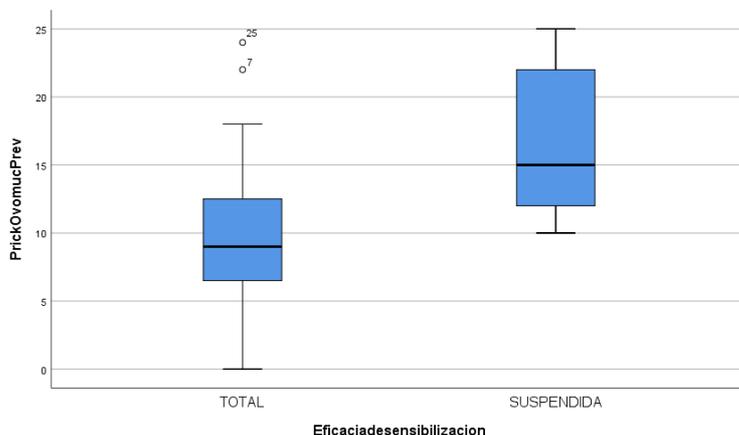
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



5.4.2 Pruebas intraepidérmicas en Prick-Prick con huevo cocinado (tortilla):

		Estadístico	Desv. Error	
PrickprickPrev	Media	10,21	0,866	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,44	
		Límite superior	11,99	
	Mediana	10,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	20		
	Rango	20		

- El valor medio del prick test de Ovomucoide Prev ± ES fue de 10,21 ± 0,86 mm.
- La mediana para esta variable es 10 mm.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

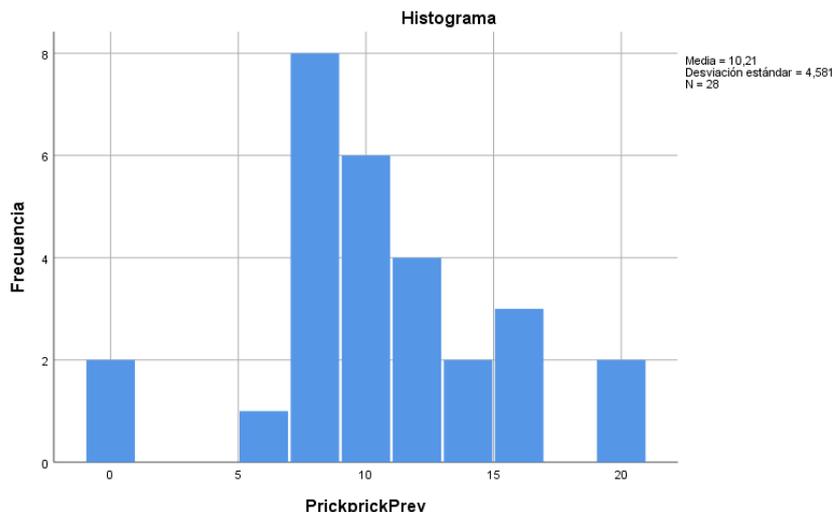
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



a. Correlación del prick-prick con la duración de la desensibilización

(número de visitas):

Aunque la variable *Prick-prick previo a la desensibilización* presenta distribución normal, el *Número de visitas* tiene una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

		PrickprickPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	0,364
	Coefficiente de correlación	
	Sig. (bilateral)	0,057
	N	28

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación media-baja, positiva** (cuando aumenta una, la otra aumenta) y **casi significativa** (sig.0,057).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Cuanto más aumenta el Prick-Prick previo, mayor será el número de visitas.

El coeficiente de determinación $r^2 = 0,13$ indica que un **13%** de la variable *Número de visitas* se puede explicar con la variable *Prick-prick previo a la desensibilización*.

b. Correlación del prick-prick con el número de reacciones:

Aunque la variable *Prick-prick previo a la desensibilización* presenta distribución normal, el *Número de reacciones* tiene una distribución distinta de la normal en la muestra. Por tanto, el test de correlación que utilizaremos es el de **Spearman**.

		Numeroreacciones	
Rho de Spearman	PrickprickPrev	Coeficiente de correlación	0,325
		Sig. (bilateral)	0,091
		N	28

La **prueba de correlación Rho de Spearman** indica que estas dos variables presentan una **correlación media-baja, positiva** (cuando aumenta una, la otra aumenta) y **no significativa** (sig.0,09).

c. Relación del prick-prick con la necesidad de premedicación:

La variable *Premedicación* es categórica. Por tanto, vamos a hacer una prueba de comparación entre grupos independientes no paramétrica (**U Mann Whitney**).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

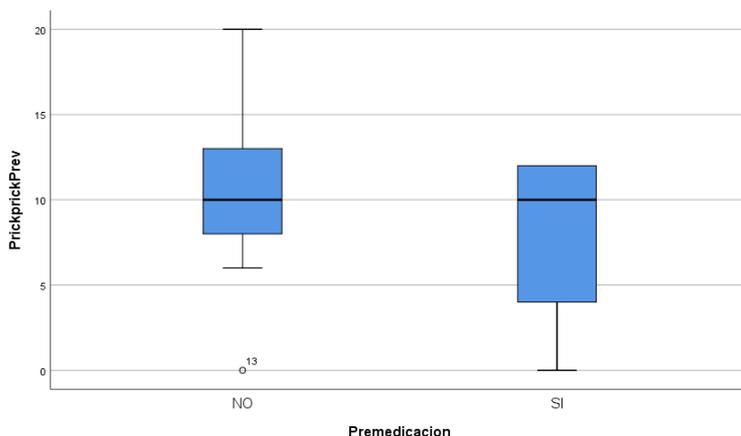
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Premedicacion	N	Media	Desv. Error promedio
PrickprickPrev SI	4	8,00	2,828
NO	24	10,58	0,901

La prueba U de Mann-Whitney indica que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de *Premedicación* en cuanto a los resultados del *Prick-prick previo a la desensibilización* (0,63).



d. Relación del prick-prick con la eficacia de la desensibilización:

La variable *Eficacia de desensibilización* es categórica. Por tanto, vamos a hacer una prueba de comparación entre grupos independientes no paramétrica U Mann Whitney.

Eficiadesensibilizacion	N	Media	Desv. Error promedio
PrickprickPrev TOTAL	25	10,32	0,842
SUSPENDIDA	3	9,33	4,807

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

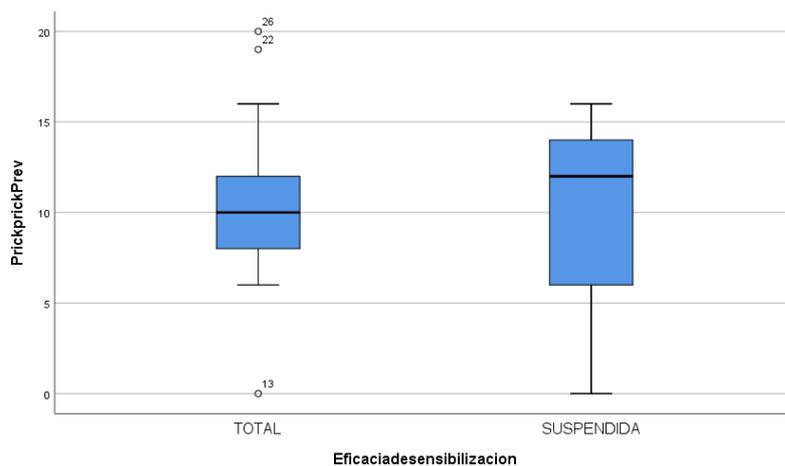
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prueba U de Mann-Whitney indica que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de *Eficacia Desensibilización* en cuanto a los resultados del *Prick-prick previo a la desensibilización* (0,79).



5.4.3 IgE específica para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide.

a. Correlación de la IgE específica con la duración de la desensibilización

(número de visitas):

En la variable *IgE a Clara previa a la desensibilización* hay tres valores de >100 que los he sustituido por 101. Spss no hace el análisis de ">100".

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

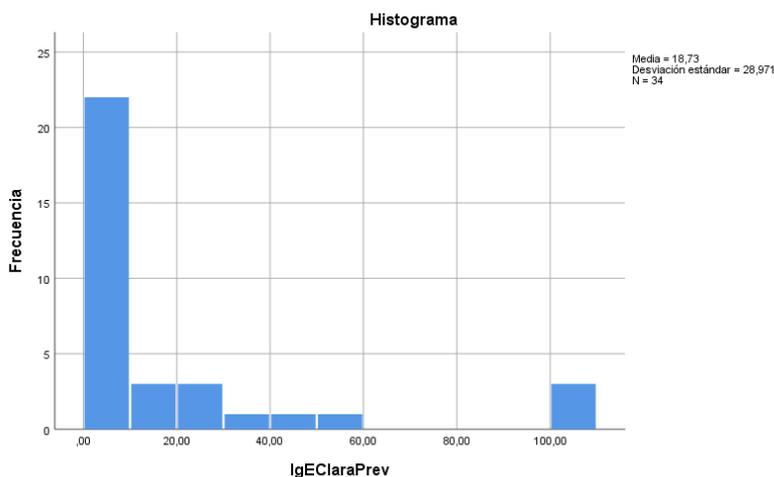
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

		Estadístico	Desv. Error	
IgEClaraPrev	Media	18,7256	4,96856	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8,6170	
		Límite superior	28,8342	
	Mediana	5,5450		
	Mínimo	0,77		
	Máximo	101,00		
	Rango	100,23		

- El valor medio \pm ES de IgE Clara Prev fue de $18,72 \pm 4,96$.
- La mediana para esta variable es 5,5.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



La correlación con la variable *Número de visitas* se calcula con la **prueba Rho de Spearman** ya que ambas variables no tienen una distribución normal de los datos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Rho de Spearman	Numerovisitas	Coefficiente de correlación	IgEClaraPrev
		Sig. (bilateral)	-0,022
		N	0,901
			34

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **muy baja, negativa y no significativa** (sig. 0,91).

		Estadístico	Desv. Error
IgEYemaPrev	Media	6,1012	1,84674
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,3440
		Límite superior	9,8584
	Mediana	1,8050	
	Mínimo	0,10	
	Máximo	47,30	
	Rango	47,20	

- El valor medio \pm ES de IgE Yema Prev fue de $6,10 \pm 1,84$.
- La mediana para esta variable es 1,8.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

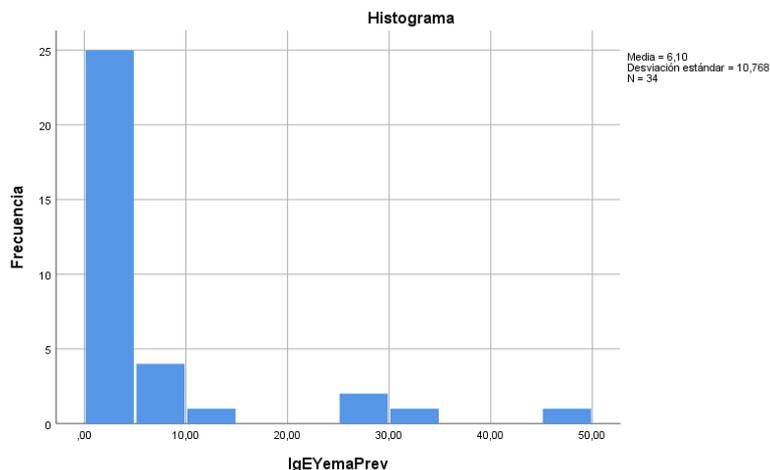
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



La correlación con la variable *Número de visitas* se calcula con la **prueba Rho de Spearman** ya que ambas variables no tienen una distribución normal de los datos.

			lgEYemaPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	Coeficiente de correlación	-0,115
		Sig. (bilateral)	0,517
		N	34

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **muy baja, negativa** y no significativa (sig. 0,51).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

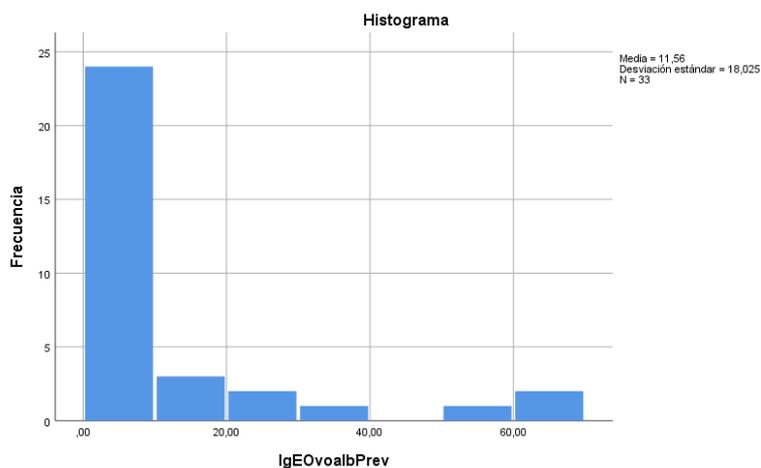
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

		Estadístico	Desv. Error	
IgEOvoalbPrev	Media	11,5621	3,13771	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5,1708	
		Límite superior	17,9534	
	Mediana	3,1500		
	Mínimo	0,55		
	Máximo	66,40		
	Rango	65,85		

- El valor medio \pm ES de IgE OvoalbPrev fue de $11,56 \pm 3,13$.
- La mediana para esta variable es 3,15.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.



La correlación con la variable *Número de visitas* se calcula con la **prueba Rho de Spearman** ya que ambas variables no tienen una distribución normal de los datos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Rho de Spearman	Numerovisitas	Coefficiente de correlación	IgEOvoalbPrev
		Sig. (bilateral)	-0,149
		N	0,409
			33

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **muy baja, negativa y no significativa** (sig. 0,40).

En la variable *IgE a ovomucoide previa a la desensibilización* hay dos datos con <0,1. Los hemos sustituido por el valor 0,09 para poder hacer el análisis.

		Estadístico	Desv. Error
IgEOvomucPrev	Media	10,5464	2,43105
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	5,5945	
	Límite superior	15,4982	
	Mediana	3,8500	
	Mínimo	0,09	
	Máximo	48,40	
	Rango	48,31	

- El valor medio \pm ES de IgE OvomucPrev fue de $10,54 \pm 2,43$.
- La mediana para esta variable es 3,85.

Vemos la distribución de los datos en el siguiente histograma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

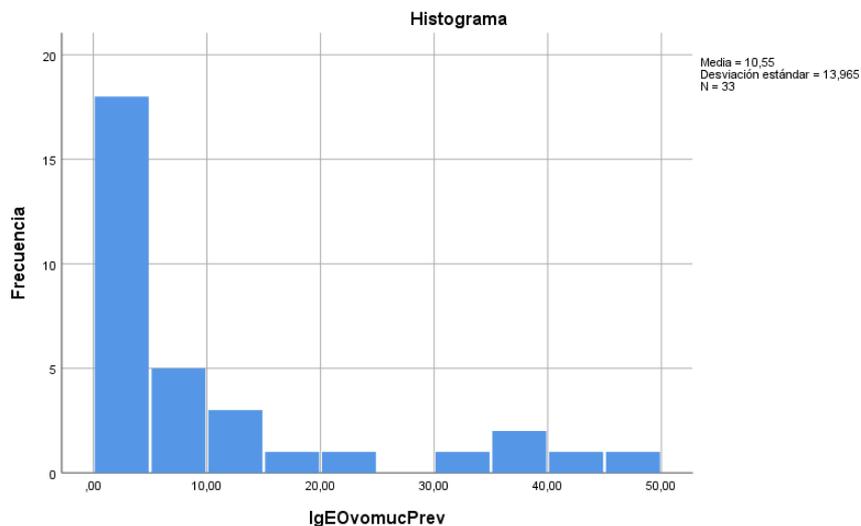
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



La correlación con la variable *Número de visitas* se calcula con la **prueba Rho de Spearman** ya que ambas variables no tienen una distribución normal de los datos.

		IgEOvomucPrev
Rho de Spearman	Numerovisitas	-0,063
	Coefficiente de correlación	
	Sig. (bilateral)	0,726
	N	33

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **muy baja, negativa y no significativa** (sig. 0,72).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

b. Correlación de la IgE específica con el número de reacciones:

La correlación de estas 4 variables con la variable *Número de reacciones* se calcula con la **prueba Rho de Spearman** ya que ninguna tiene una distribución normal de los datos.

Rho de Spearman	Numeroreacciones		IgEClaraPrev
		Coefficiente de correlación	0,286
		Sig. (bilateral)	0,106
		N	33

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **baja, positiva** y no significativa (sig. 0,10).

Rho de Spearman	Numeroreacciones		IgEYemaPrev
		Coefficiente de correlación	0,207
		Sig. (bilateral)	0,247
		N	33

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **baja, positiva** y no significativa (sig. 0,24).

Rho de Spearman	Numeroreacciones		IgEOvoalbPrev
		Coefficiente de correlación	0,237
		Sig. (bilateral)	0,191
		N	32

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **baja, positiva** y **no significativa** (sig. 0,19).

			IgEOvomucPrev
Rho de Spearman	Numeroreacciones	Coefficiente de correlación	0,307
		Sig. (bilateral)	0,088
		N	32

Según la **prueba Rho de Spearman** la correlación entre estas dos variables es **baja, positiva** y **no significativa** (sig. 0,08).

c. Relación de la IgE específica con la necesidad de premedicación:

Las variables *IgEPrev* no presentan distribución normal, por lo que la prueba que utilizaremos para comparar entre grupos de *Premedicación* será no paramétrica (**U Mann-Whitney**).

Premedicacion		N	Media	Dev. Error promedio
IgEClaraPrev	SI	5	24,3120	19,21717
	NO	29	17,7624	4,97894

La **prueba U de Mann-Whitney** no encuentra diferencias significativas entre las medias de la variable *IgEClaraPrev* de cada grupo de *Premedicación Si/No* (sig. 0,96).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

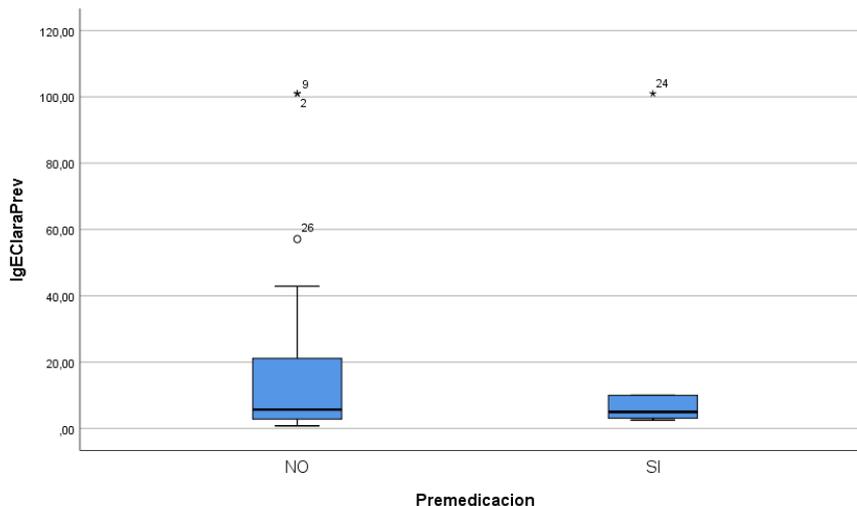
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

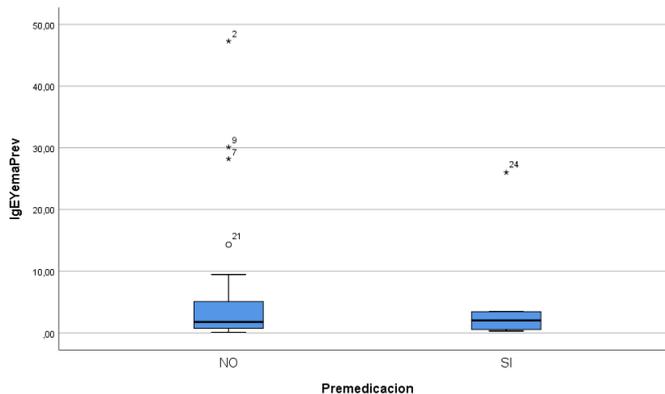
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Premedicacion	N	Media	Dev. Error promedio
IgEYemaPrev SI	5	6,4600	4,91690
NO	29	6,0393	2,02881

La prueba U de Mann-Whitney no encuentra diferencias significativas entre las medias de la variable *IgEYemaPrev* de cada grupo de *Premedicación Si/No* (sig. 0,88).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

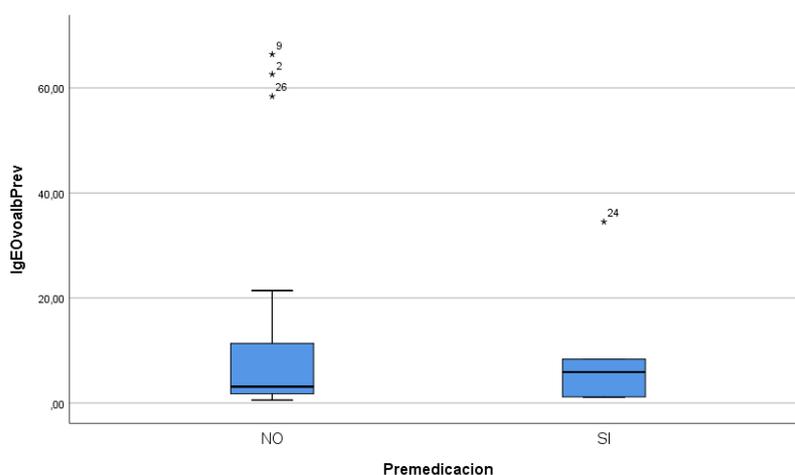
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Premedicacion		N	Media	Desv. Error promedio
IgEOvoalbPrev	SI	5	10,1880	6,23724
	NO	28	11,8075	3,56485

La prueba **U de Mann-Whitney** no encuentra diferencias significativas entre las medias de la variable *IgEOvoalbPrev* de cada grupo de *Premedicación Si/No* (sig. 0,86).



Premedicacion		N	Media	Desv. Error promedio
IgEOvomucPrev	SI	5	10,4940	7,50825
	NO	28	10,5557	2,60074

La prueba **U de Mann-Whitney** no encuentra diferencias significativas entre las medias de la variable *IgEOvomucPrev* de cada grupo de *Premedicación Si/No* (sig. 0,67).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

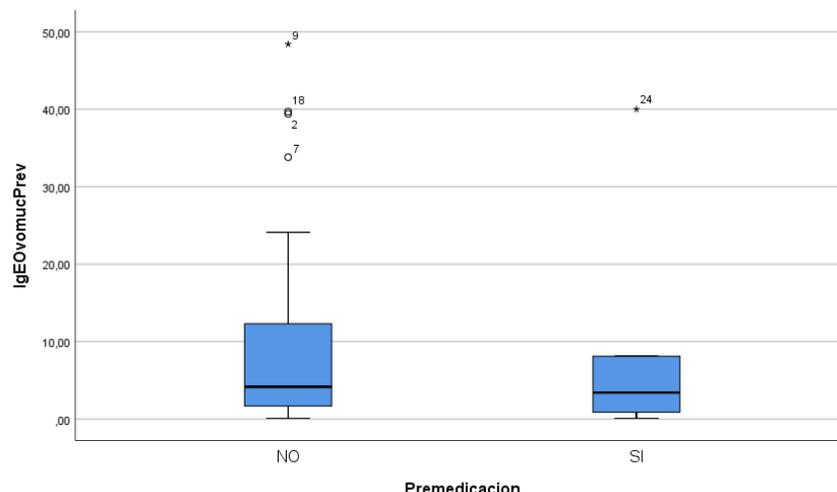
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



d. Relación de la IgE específica con la necesidad de premedicación:

Las variables *IgEPrev* no presentan distribución normal, por lo que la prueba que utilizaremos para comparar entre grupos de *Eficacia desensibilización* será no paramétrica (**U Mann-Whitney**).

Eficaciadesensibilizacion	N	Media	Dev. Error promedio
IgEClaraPrev TOTAL	28	10,7171	2,63525
SUSPENDIDA	6	56,0983	20,22550

La prueba **U de Mann-Whitney** encuentra **diferencias significativas** entre las medias de la variable *IgEClaraPrev* de cada grupo de *Eficacia desensibilización* (**sig. 0,02**). La variable *IgEClaraPrev* presenta valores significativamente mayores en el grupo de *Eficacia de sensibilización Suspendida*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

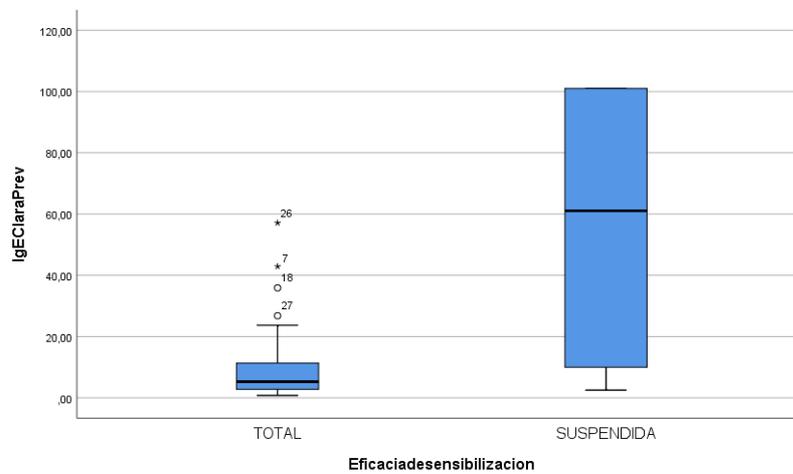
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Eficiadesensibilizacion	N	Media	Desv. Error promedio
IgEYemaPrev TOTAL	28	3,3082	1,09051
SUSPENDIDA	6	19,1350	7,50503

La prueba U de Mann-Whitney encuentra **diferencias significativas** entre las medias de la variable *IgEYemaPrev* de cada grupo de *Eficacia desensibilización* (**sig. 0,01**). La variable *IgEYemaPrev* presenta valores significativamente mayores en el grupo de *Eficacia de sensibilización Suspendida*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

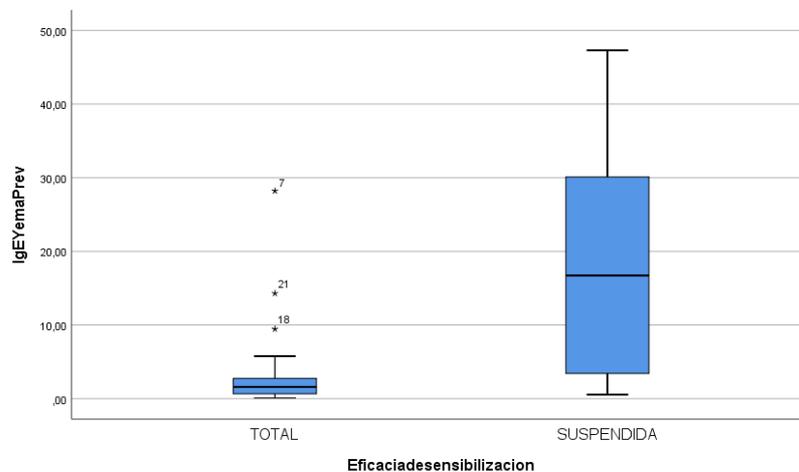
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Eficacia desensibilización	N	Media	Desv. Error promedio
IgEOvoalbPrev TOTAL	27	6,9689	2,22903
SUSPENDIDA	6	32,2317	11,21843

La prueba U de Mann-Whitney encuentra **diferencias significativas** entre las medias de la variable *IgEOvoalbPrev* de cada grupo de *Eficacia desensibilización* (**sig. 0,02**). La variable *IgEOvoalbPrev* presenta valores significativamente mayores en el grupo de *Eficacia de sensibilización Suspendeda*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

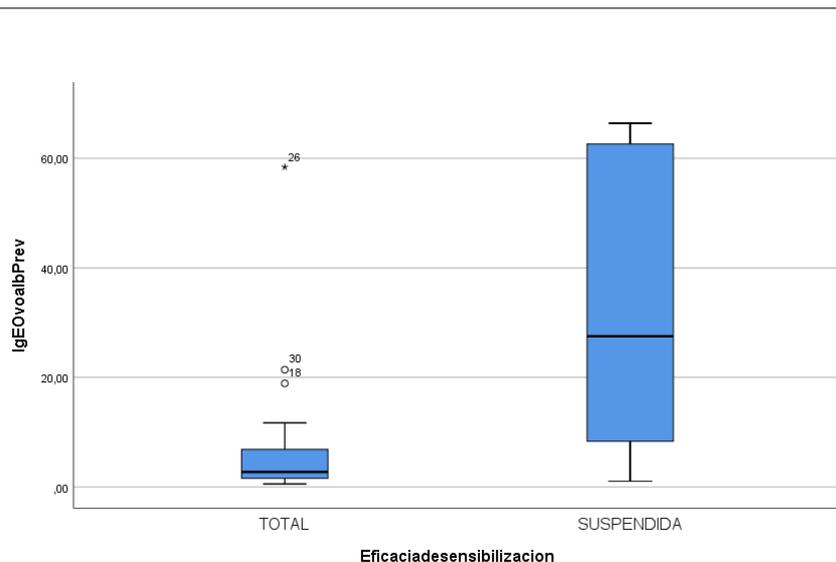
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Eficaciadesensibilizacion	N	Media	Desv. Error promedio
IgEOvomucPrev TOTAL	27	7,4167	1,97699
SUSPENDIDA	6	24,6300	8,25152

La prueba U de Mann-Whitney encuentra **diferencias significativas** entre las medias de la variable *IgEOvomucPrev* de cada grupo de *Eficacia desensibilización* (**sig. 0,03**). La variable *IgEOvomucPrev* presenta valores significativamente mayores en el grupo de *Eficacia de sensibilización Suspendida*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

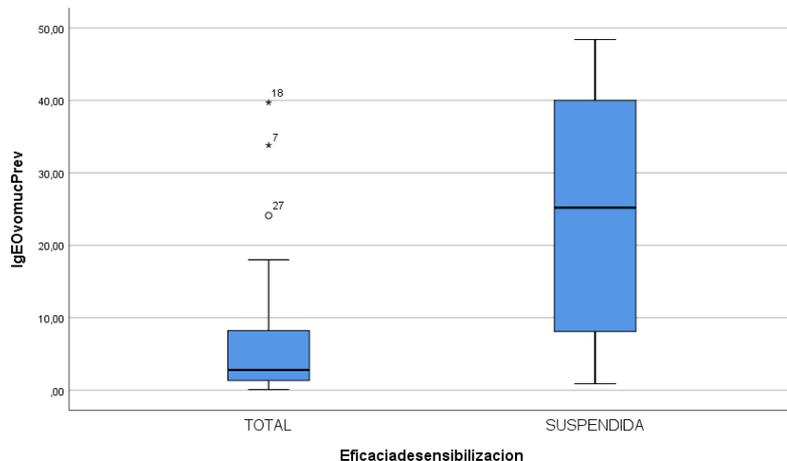
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



5.5 RELACIÓN ENTRE ANAFILAXIA PREVIA Y EFICACIA DE LA DESENSIBILIZACIÓN.

Son dos variables categóricas por lo que vamos a analizar la frecuencia de casos de una en los grupos de la otra mediante la **prueba de Chi cuadrado de Pearson**.

		ReacionInicialAnafilaxia		Total	
		NO	SI		
Eficaciadesensibilizacion	TOTAL	Recuento	16 _a	12 _a	28
		% dentro de Eficaciadesensibilizacion	57,1%	42,9%	100,0%
		% dentro de ReacionInicialAnafilaxia	80,0%	85,7%	82,4%
	SUSPENDIDA	Recuento	4 _a	2 _a	6
		% dentro de Eficaciadesensibilizacion	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de ReacionInicialAnafilaxia	20,0%	14,3%	17,6%
Total		Recuento	20	14	34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

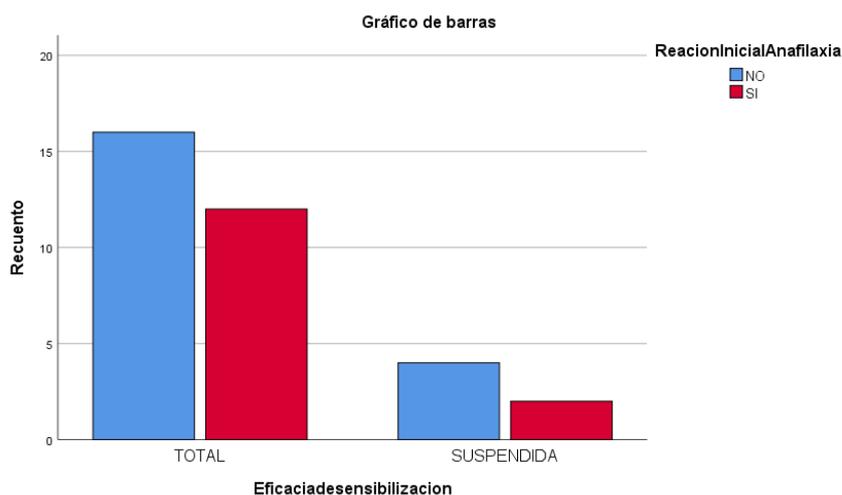
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prueba de Chi cuadrado de Pearson no ha detectado diferencias significativas en las frecuencias de ninguna de las variables dentro de los grupos de la otra variable (sig. 0,66).

Se puede decir que **NO** hay relación significativa entre la eficacia de desensibilización y la Reacción inicial de anafilaxia en la muestra estudiada.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

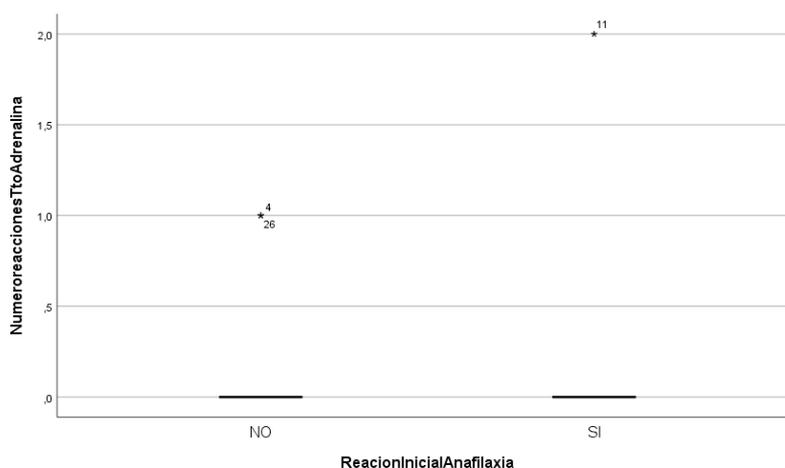
15/07/2021 11:36:36

5.6 RELACIÓN ENTRE ANAFILAXIA PREVIA Y NÚMERO DE REACCIONES QUE PRECISARON ADRENALINA.

ReacionInicialAnafilaxia	N	Media	Desv. Error promedio
NumeroreaccionesTtoAdrenalina SI	14	0,14	0,143
NO	18	0,11	0,076

La variable *Nº reacciones tto adrenalina* presenta una distribución no normal.

La **prueba U de Mann-Whitney** no encuentra diferencias significativas entre las medias de la variable *Nº reacciones tto adrenalina* de cada grupo de *Reacción inicial anafilaxia* (sig. 0,89).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

5.7 RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTES PERSONALES DE ASMA Y EFICACIA DE LA DESENSIBILIZACIÓN.

Son dos variables categóricas por lo que vamos a analizar la frecuencia de casos de una en los grupos de la otra mediante la **prueba de Chi cuadrado de Pearson**.

		Asma		Total	
		NO	SI		
Eficacia desensibilización	TOTAL	Recuento	15 _a	13 _a	28
		% dentro de Eficacia desensibilización	53,6%	46,4%	100,0%
		% dentro de Asma	88,2%	76,5%	82,4%
	SUSPENDIDA	Recuento	2 _a	4 _a	6
		% dentro de Eficacia desensibilización	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de Asma	11,8%	23,5%	17,6%
Total		Recuento	17	17	34

La **prueba de Chi cuadrado de Pearson** no ha detectado diferencias significativas en las frecuencias de ninguna de las variables dentro de los grupos de la otra variable (sig. 0,36).

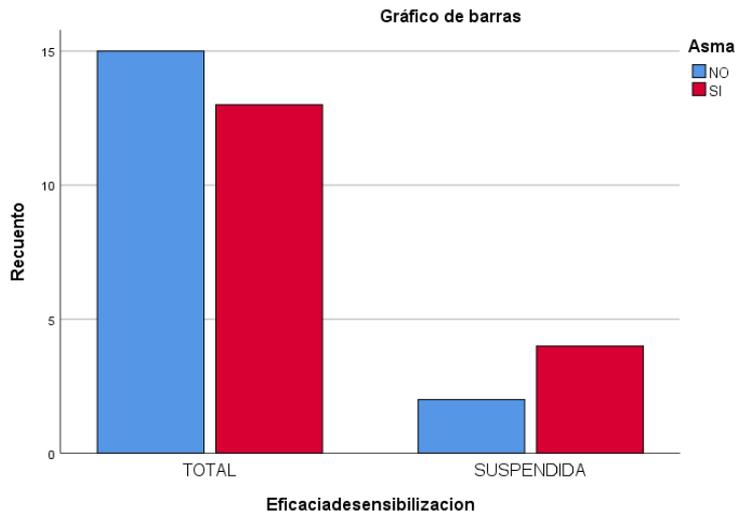
Se puede decir que no hay relación significativa entre la eficacia de desensibilización y la presencia o ausencia de Asma en la muestra estudiada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA 15/07/2021 11:36:36



5.8 RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTES PERSONALES DE ASMA Y NÚMERO DE REACCIONES Y NÚMERO DE REACCIONES QUE PRECISARON ADRENALINA.

5.8.1 Relación entre antecedentes personales de asma y número de reacciones.

Realizamos un análisis de comparación entre *grupos de Asma Si – No* según el *número de reacciones*. Como esta variable no es de distribución normal utilizamos una prueba no paramétrica, la **U de Mann-Whitney**.

Asma	N	Media	Desv. Error promedio
Numeroreacciones SI	16	1,50	0,418
NO	17	1,12	0,283

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

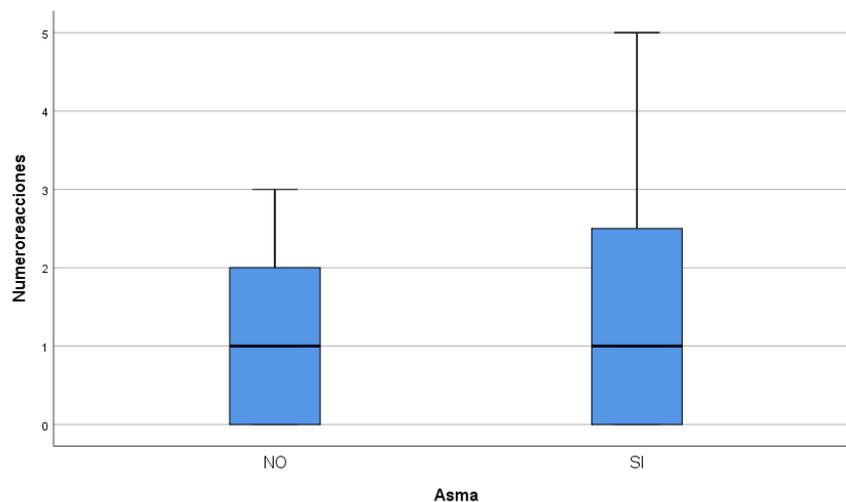
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prueba U de Mann-Whitney no detecta diferencias significativas entre los grupos de Asma SI – NO en cuanto al número de reacciones (sig. 0,65).



5.8.2 Relación entre antecedentes personales de asma y número de reacciones que precisaron adrenalina.

Asma	N	Media	Desv. Error promedio
Numeroreaccionestrataadrenalina SI	15	0,13	0,133
NO	17	0,12	0,081

La prueba U de Mann-Whitney no detecta diferencias significativas entre los grupos de Asma SI – NO en cuanto al número de reacciones tratamiento de adrenalina (sig. 0,85).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

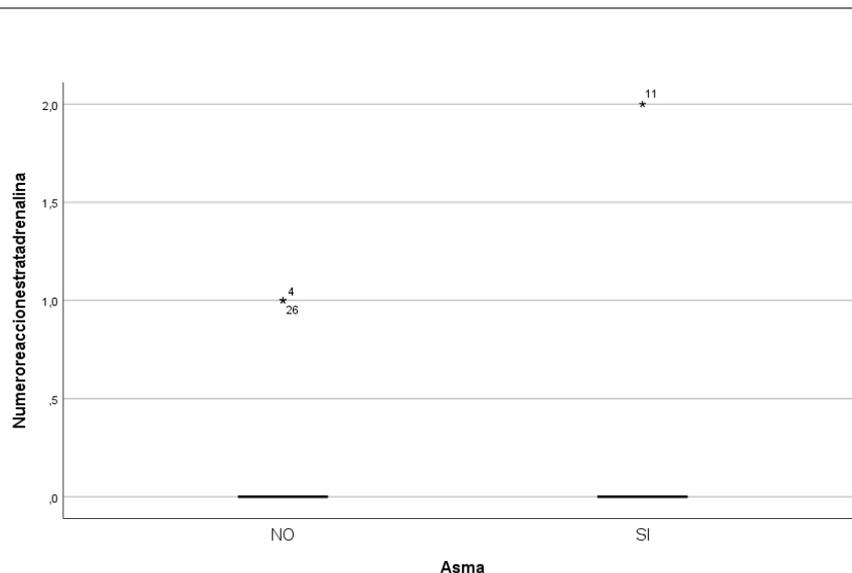
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



5.9 EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS EN PRICK E IgE ESPECÍFICA TRAS LA DESENSIBILIZACIÓN.

5.9.1 Evolución del prick test (previo y post desensibilización para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide).

a. Prick Clara Prev – Prick Clara Post

Son variables continuas. Se busca analizar su evolución comparando los resultados antes y después de una desensibilización. Como son variables no normales, utilizamos la **prueba de los rangos de Wilcoxon**.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

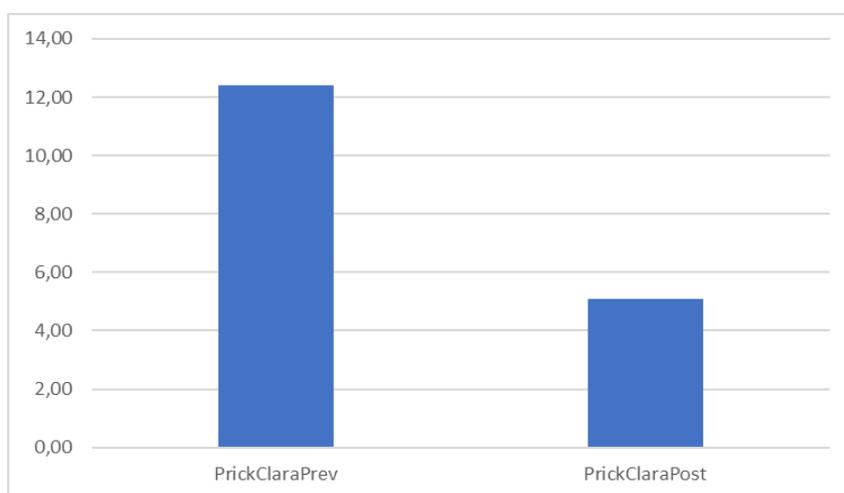
Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
PrickClaraPrev	34	12,41	5,360	6	24
PrickClaraPost	29	5,10	2,944	0	10

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *Prick Clara*, siendo significativamente menor el valor *Prick Clara Post* (sig. 0,0001).



b. Prick Yema Prev – Prick Yema Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
PrickYemaPrev	34	8,47	3,948	0	20
PrickYemaPost	29	2,31	2,537	0	8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

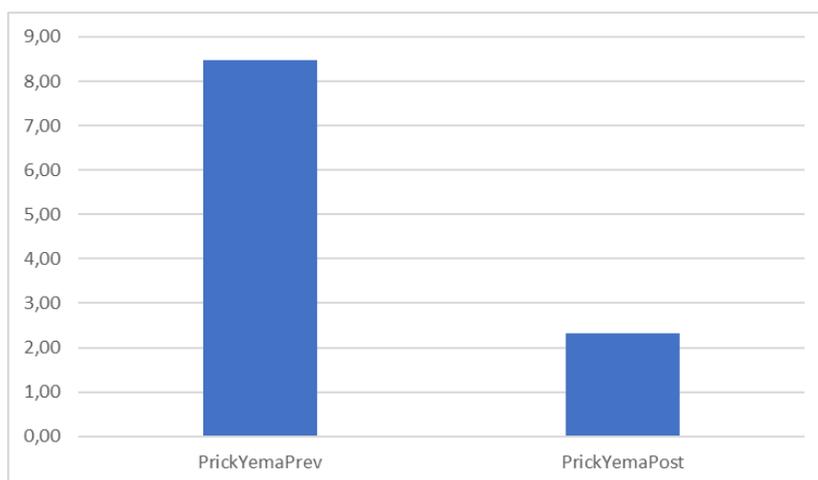
Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *Prick Yema*, siendo significativamente menor el valor *Prick Yema Post* (sig. 0,0001).



c. Prick Ovoalbúmina Prev – Prick Ovoalbúmino Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
PrickOvoalbPrev	34	9,88	4,162	0	20
PrickOvoalbPost	29	4,03	2,584	0	9

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *Prick Ovoalb*, siendo significativamente menor el valor *Prick Ovoalb Post* (sig. 0,0001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

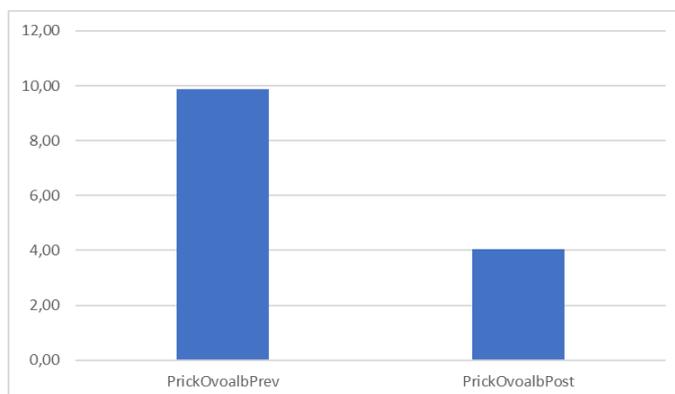
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



d. Prick Ovomucoide Prev – Prick Ovomucoide Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
PrickOvomucPrev	34	11,18	6,018	0	25
PrickOvomucPost	29	5,38	4,379	0	16

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *Prick Ovomuc*, siendo significativamente menor el valor *Prick Ovomuc Post* (sig. 0,0001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

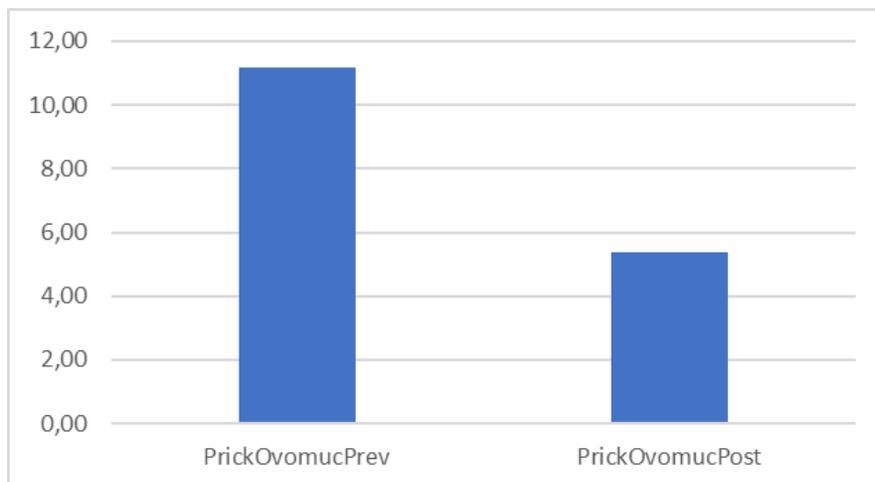
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



5.9.2 Evolución de las IgE específicas (previas y post desensibilización para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide).

En las variables post hay algunos valores en la base de datos que están como <0,10. Los hemos sustituido por 0,09 para que el SPSS pueda hacer el análisis.

a. Prick Clara Prev – Prick Clara Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
IgEClaraPrev	34	18,7256	28,97142	0,77	101,00
IgEClaraPost	26	4,08	5,641	0	27

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *IgEClara*, siendo significativamente menor el valor *IgEClaraPost* (sig. 0,0001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

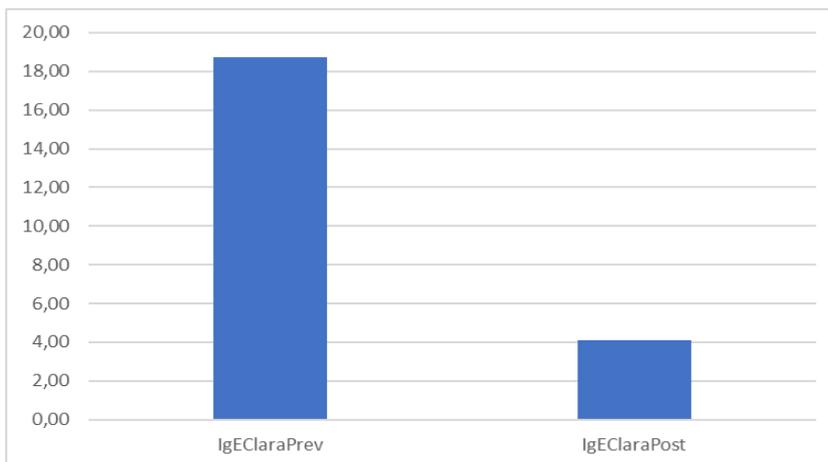
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



b. Prick Yema Prev – Prick Yema Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
IgEYemaPrev	34	6,1012	10,76823	0,10	47,30
IgEYemaPost	26	0,8185	0,84367	0,09	2,93

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *IgEYema*, siendo significativamente menor el valor *IgEYemaPost* (sig. 0,0001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

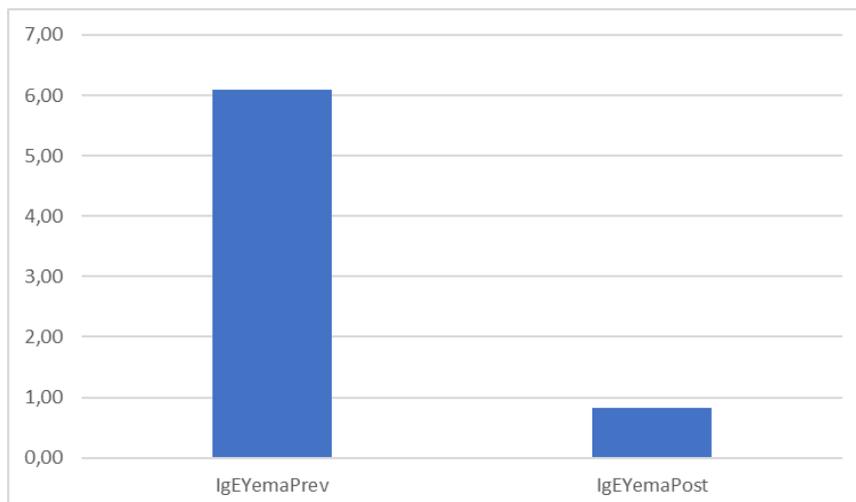
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



c. Prick Ovoalbúmina Prev – Prick Ovoalbúmina Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
IgEOvoalbPrev	33	11,5621	18,02477	0,55	66,40
IgOvoalbPost	26	1,7204	1,89975	0,09	7,30

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *IgEovoalb*, siendo significativamente menor el valor *IgEOvoalbPost* (sig. 0,0001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

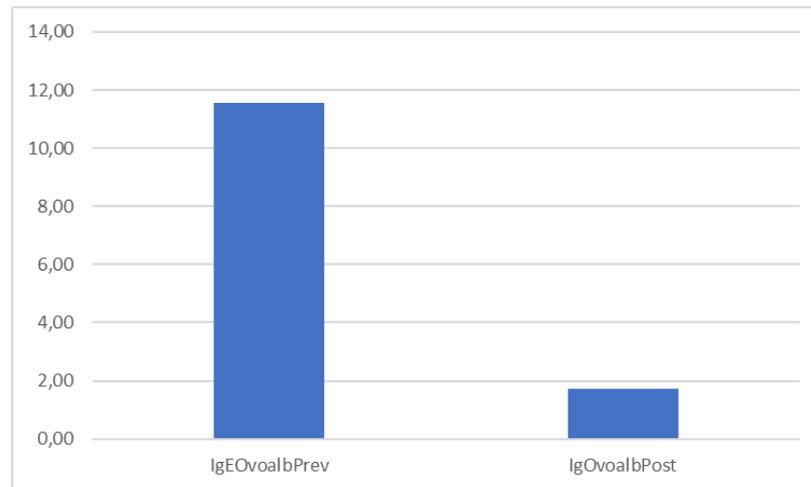
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



d. Prick Ovomucoide Prev – Prick Ovomucoide Post

	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
IgEOvomucPrev	33	10,5464	13,96531	0,09	48,40
IgOvomucPost	26	2,4646	3,46025	0,09	14,30

La prueba de Wilcoxon ha detectado **diferencias significativas** entre los valores antes y después de la variable *IgEOvomuc*, siendo significativamente menor el valor *IgEOvomucPost* (sig. 0,0001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

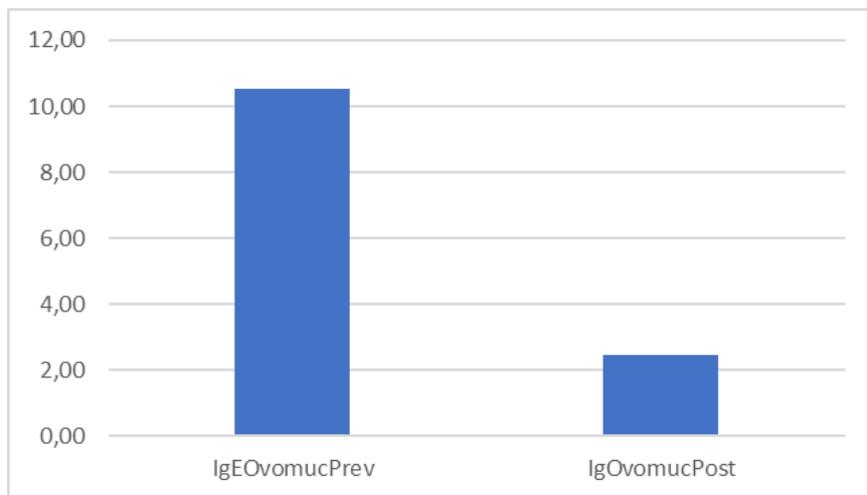
Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



Analizando los resultados obtenidos, nuestra muestra de pacientes presenta una edad mínima de 5 años y máxima de 51 años y todos los pacientes fueron diagnosticados de alergia persistente a huevo. Para nuestro estudio, presentar una historia clínica con reacciones graves o cifras elevadas de IgE específicas, no fueron criterios de exclusión, es decir, no se excluyó a los pacientes anafilácticos. El 41.2% de los pacientes incluidos en el estudio son pacientes que habían presentado anafilaxias previas a la realización del procedimiento. Solo en dos pacientes que habían presentado anafilaxias previas no se pudo completar con éxito la desensibilización, debido a reacciones durante la misma. Ambos pacientes a fecha de la publicación de este trabajo ya están desensibilizados, uno se consiguió con protocolo de huevo cocinado (galletas) y el otro, al no ser posible tampoco con este protocolo, se ha conseguido con posterioridad gracias a la utilización del anticuerpo monoclonal Omalizumab como terapia adyuvante.

En cuanto a la eficacia del tratamiento según nuestro protocolo, se obtuvo una tasa de éxitos del 82.4% (28 pacientes de los 34 iniciales). En 6 de nuestros pacientes (17.6%),

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

la desensibilización hubo que suspenderla debido a las reacciones durante la misma (5 pacientes) y también por miedo a la ingesta de huevo diaria recomendada (1 paciente). Actualmente, estos 6 pacientes en los que no se consiguió el éxito con nuestro protocolo de desensibilización, lo han conseguido con un protocolo nuevo, desarrollado posteriormente, de huevo cocinado en galletas que ha hecho posible la tolerancia total de una tortilla de un huevo en 5 de estos pacientes. Solo ha sido necesaria la utilización del anticuerpo monoclonal Omalizumab como tratamiento adyuvante en uno de los pacientes que no consiguieron el éxito inicial con este último protocolo.

Por otro lado, la premedicación con antihistamínico en nuestros pacientes no parece indispensable, ya que la mayoría de ellos (85.3%), consiguieron la tolerancia completa de un huevo cocinado sin utilizar premedicación. Los pacientes que precisaron premedicación fueron los 5 pacientes (14.7%) en los que hubo que suspender la desensibilización por reacciones a pesar del tratamiento farmacológico.

Tras el procedimiento se ha realizado seguimiento a todos los pacientes de forma periódica durante 3 años, constatando que continuaban tolerando la cantidad de 2-3 huevos a la semana y dieta libre, consiguiendo un mantenimiento de la tolerancia en el 100% de los pacientes que completaron con éxito la desensibilización. En estos pacientes, la desensibilización conlleva a una normalización de la dieta y como consecuencia a un aumento en la calidad de vida tanto de pacientes como de sus familiares.

A pesar de que la desensibilización es un procedimiento no exento de riesgos, nuestro protocolo ha demostrado su seguridad ya que el total de reacciones presentadas fueron de 38 y de ellas solo 4 precisaron adrenalina.

El problema fundamental al inicio de un tratamiento de desensibilización es que en el momento actual no se disponen de factores pronósticos fiables capaces de predecir cuándo la desensibilización tendrá éxito. En nuestro trabajo, se han revelado como

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

factores de riesgo para alcanzar con éxito la desensibilización, el tamaño de la prueba intraepidérmica (prick) para ovomucoide previa al procedimiento, así como niveles altos de IgE específicas para clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide.

La presencia de asma como antecedente personal no parece relevante a la hora de predecir procedimientos con mayor número de reacciones y mayor número de reacciones graves.

La existencia de cambios tanto en el tamaño de las pruebas cutáneas intraepidérmicas como de los niveles de IgE específicas, dejan en evidencia la existencia de cambios inmunológicos antes y después de la desensibilización.

Aunque actualmente se desconocen los mecanismos exactos que median la tolerancia tras la desensibilización, se puede concluir que se trata de un tratamiento eficaz en pacientes con alergia persistente incluso en pacientes anafilácticos con una sensibilización alta.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

1. Nuestro protocolo ha demostrado ser eficaz para la desensibilización en pacientes con alergia persistente a huevo, alcanzando una tasa de éxito del 82.4%, es decir, que 28 de nuestros 34 pacientes consiguieron tolerar la cantidad de un huevo cocinado.
2. Se trata de un protocolo seguro para nuestros pacientes. Las reacciones presentadas fueron en su mayoría leves, observándose un escaso porcentaje de reacciones anafilácticas que precisaran tratamiento con adrenalina.
3. Nuestro protocolo ha resultado ser seguro incluso para pacientes con anafilaxias previas y con antecedentes personales de asma, observándose un número similar de reacciones y de reacciones que precisaron adrenalina, que en los pacientes que no presentaban estos antecedentes personales.
4. Las cifras elevadas de IgE específica a clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide parecen comportarse en nuestra muestra como factores predisponentes a un menor éxito de la desensibilización, observándose en la mayoría de los pacientes que no consiguieron el objetivo, unas cifras significativamente más elevadas.
5. Las pruebas cutáneas en prick de tamaño elevado para clara, ovoalbúmina y ovomucoide al inicio del estudio, parecen comportarse en nuestra muestra como factores predisponentes a un menor éxito de la desensibilización, observándose un tamaño mayor de prueba cutánea en la mayoría de los pacientes que no consiguieron el objetivo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

-
6. Tras la desensibilización se producen cambios en los parámetros inmunológicos, tanto en prueba cutánea como en determinación de IgE específica, que reflejan de forma objetiva que, tras el tratamiento, existe una modulación de la respuesta inmune que persiste a lo largo del tiempo.
7. El éxito conseguido con la desensibilización ha permitido a estos pacientes aumentar su umbral de reacción, así como disminuir las posibles reacciones ante un contacto accidental con huevo, mejorando tanto su la calidad de vida, como la de sus familiares.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 7: ANEXOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 7: ANEXOS

7.1 ANEXO I: Consentimiento informado para estudio de alergia a alimentos.



ETIQUETA

Nº Historia Clínica _____

APELLIDO1	APELLIDO2	NOMBRE			
_____	_____	_____			
NSS	Tít.	DNI	F Nacimiento	Edad	Sexo
_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dirección			Tlf.		
_____			_____		
SERVICIO			HABITACIÓN		
_____			_____		

HOSPITAL UNIVERSITARIO
 NTRA. SRA. DE CANDELARIA
 Carretera del Rosario, 145
 Teléfono 922 60 20 00
[38010 Santa Cruz de Tenerife.](http://38010.SantaCruz.deTenerife)

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
 SERVICIO de ALERGIA
ESTUDIO DE ALERGIA A ALIMENTOS**

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento médico al que va a ser sometido y los riesgos y complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir. Este documento intenta explicar estas cuestiones. Léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO
 Naturaleza de la intervención

- El estudio de alergia a alimento consistirá en la realización de historia clínica, pruebas cutáneas y/o de exposición-provocación, además de los estudios de laboratorio, con extracción de sangre, que precise.
- La prueba de exposición – provocación consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento, para confirmar que no se producen los síntomas que el paciente atribuye a la ingesta del mismo.
- Una vez finalizado el estudio, la tolerancia a un determinado alimento, no descarta que, en un futuro más o menos lejano, usted pueda sensibilizarse-ser alérgico a este u otros alimentos

RIESGOS Y POSIBLES COMPLICACIONES

- Estas pruebas no están libres de riesgo. Aunque pueden aparecer complicaciones, son en su mayoría leves (urticaria, hinchazón, picores). Excepcionalmente pueden ser graves (anafilaxia) hasta el punto de comprometer la vida.
- El procedimiento se realizará con el equipo técnico y personal sanitario especializado en el mismo, estando protegido con la asistencia médica y sanitaria adecuada.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

- La única alternativa existente es continua con una evitación estricta de la ingesta o contacto con el alimento, así como de otros alimentos que puedan contenerlo o estar relacionados
- En caso de no aceptar el estudio, se me deberá suspender el alimento sospechoso y aquellos que puedan tener relación.

RIESGOS PERSONALIZADOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 11/07/2021 13:19:59
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/07/2021 11:36:36

DECLARACIONES Y FIRMAS
CAPÍTULO IV. Ley 41/2002, de 14 de noviembre

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO:
Que el/la Doctor/a D./Dña. _____ me ha informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del procedimiento.
Y en tales condiciones **CONSENSO** que se me realice el procedimiento _____
(Nombre del procedimiento)

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2 ____.

Firma del médico **Firma del paciente** o **Firma del representante legal, familiar o allegado (*)**

Nº colegiado _____

DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Después de haber sido informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi **DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

Firma del médico **Firma del paciente** o **Firma del representante legal, Familiar, allegado o Testigo (*)**

Nº colegiado _____

REVOCACIÓN

D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha _____, y no deseo proseguir el citado procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2 ____.

Firma del médico **Firma del paciente** o **Firma del representante legal, familiar o allegado (*)**

Nº colegiado _____

** Representante legal en los casos contemplados en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

7.2 ANEXO II: Consentimiento informado para prueba de desensibilización.



SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGIA
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
Desensibilización a HUEVO



Fecha: 13/11/06
 Rev: 00

ETIQUETA					
Nº Historia Clínica _____					
APELLIDO1 _____		APELLIDO2 _____		NOMBRE _____	
NSS _____	Tít. _____	DNI _____	F.Nacimiento _____	Edad _____	Sexo _____
Dirección _____			Tlf. _____		
SERVICIO _____			HABITACIÓN _____		

CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO

¿Qué es?
 Los pacientes alérgicos a alimentos deben evitar la ingesta o cualquier contacto con ese alimento. También la de otros alimentos de similar composición u origen. Sin embargo para algunos pacientes, como es su caso, la evitación estricta a huevo es muy dificultosa. Aunque en algunos pacientes la sensibilización-alergia desaparece con el tiempo, lo que permite tolerarlo, **este no parece ser su caso**, añadiéndose la gravedad de las reacciones padecidas. Dadas las dificultades para un control adecuado de su alergia a la huevo y la gravedad de las reacciones, son necesarios otros procedimientos terapéuticos que puedan favorecer su tolerancia. En su caso una **DESENSIBILIZACIÓN**

¿Para qué sirve?
 Su finalidad es inducir un estado de tolerancia inmunológica y favorecer con ello que no presente reacciones o, sean menos graves, cuando ingiera o tenga contacto con ese alimento.

¿Cómo se realiza?
 La desensibilización a alimentos consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento al que el paciente es alérgico, **en su caso huevo**

RIESGOS, POSIBLES COMPLICACIONES Y CONTRAINDICACIONES
 Debe usted saber que en ocasiones no puede obtenerse un resultado favorable, porque durante la desensibilización se producen reacciones graves o, la respuesta inmune del paciente no es la esperada. Este procedimiento no está libre de riesgo. En ocasiones pueden presentarse complicaciones que, aunque generalmente son leves (urticaria, hinchazón...), excepcionalmente pueden ser graves (asma, anafilaxia), hasta el punto de comprometer la vida. El procedimiento se realizará con el equipo técnico y personal sanitario especializado en la misma, estando protegido continuamente con la asistencia médica y sanitaria adecuada.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO
 La única alternativa existente en la actualidad es continuar con una evitación estricta de la ingesta o contacto con huevo o alimentos que puedan contenerla

RIESGOS PERSONALIZADOS Y PROFESIONALES
 Otros riesgos o complicaciones que podrían aparecer, dada su situación clínica y sus circunstancias personales son: de obtenerse un resultado favorable deberá continuar recibiendo huevo habitualmente para mantener la tolerancia inmunológica adquirida _____

INFORMACIÓN DE SU INTERÉS
 Usted tiene derecho a conocer el procedimiento médico al que va a ser sometido y los riesgos y complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir. En su actual estado clínico, los beneficios derivados de la realización de esta prueba superan los posibles riesgos. Por este motivo se le indica la conveniencia de que le sea practicada. Si aparecieran complicaciones, el personal médico y de enfermería que le atiende está capacitado y dispone de los medios para tratar de resolverlas. Por la naturaleza del procedimiento es posible se requiera un contacto con el paciente/familiar fuera de el horario habitual o, la remisión de alguna imagen/foto de posibles reacciones que se presenten. En ese caso deberá usted hacerlo por los medios ofimáticos disponibles y conocidos por el Servicio Canario de la salud / Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria. Por favor, lea atentamente este documento y consulte con su médico las dudas y aclaraciones que se le planteen.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGÍA
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
Desensibilización a HUEVO



Fecha: 13/11/06
Rev: 00

DECLARACIONES Y FIRMAS
CAPÍTULO IV. Ley 41/2002, de 14 de noviembre

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO:
Que el/la Doctor/a D./Dña. _____ me ha informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Y en tales condiciones **CONSIENTO** que se me realice el procedimiento _____
(Nombre del procedimiento)

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2____

Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal,
familiar o allegado (*)

Nº colegiado _____

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGIA	
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Desensibilización a HUEVO	Fecha: 13/11/06 Rev: 00

DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Después de haber sido informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal,
Familiar, allegado o Testigo (*)

Nº colegiado _____

REVOCACIÓN

D./Dña. _____ de _____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha _____, y no deseo proseguir el citado procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2____.

Firma del paciente

Firma del representante legal,
familiar o allegado (*)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

7.3 ANEXO III: Cuaderno de recogida de datos.

DESENSIBILIZACIONES A HUEVO

1. Nº Historia:
2. Apellidos:
3. Nombre:
4. Año de nacimiento:
5. Edad:
6. Sexo:
7. Municipio:
8. Antecedentes familiares de atopía:
9. Edad de primera reacción:
10. Reacción inicial:
 1. Cutánea:
 2. Anafilaxia:
11. Número de reacciones:
12. Pruebas cutáneas para clara al diagnóstico:
13. Pruebas cutáneas para yema al diagnóstico:
14. Pruebas cutáneas para ovoalbúmina al diagnóstico:
15. Pruebas cutáneas para ovomucoide al diagnóstico:
16. IgE total inicial:
17. IgE clara inicial:
18. IgE yema inicial:
19. IgE ovoalbúmina inicial:
20. IgE ovomucoide inicial:
21. Rinitis:
22. Asma:
23. Conjuntivitis:
24. Dermatitis atópica:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

-
25. Sensibilización a ácaros:
 26. Sensibilización a pólenes:
 27. Sensibilización a hongos:
 28. Sensibilización a epitelios:
 29. Otras alergias alimentarias:
 30. Tolerancia previa de yema:
 31. Fecha de inicio:
 32. Fecha de fin de desensibilización:
 33. Tolerancia tras desensibilización:
 1. Total
 2. Parcial
 34. Dosis alcanzada:
 35. Número de visitas precisadas:
 36. Número de meses desde el inicio:
 37. Número de reacciones:
 38. Número de reacciones que precisaron tratamiento:
 39. Número de reacciones que precisaron tratamiento con antihistamínicos:
 40. Número de reacciones que precisaron tratamiento con corticoides:
 41. Número de reacciones que precisaron tratamiento con adrenalina:
 42. IgE total tras desensibilización:
 43. IgE clara tras desensibilización:
 44. IgE yema tras desensibilización:
 45. IgE ovoalbúmina tras desensibilización:
 46. IgE ovomucoide tras desensibilización:
 47. Pruebas cutáneas para clara tras desensibilización:
 48. Pruebas cutáneas para yema tras desensibilización:
 49. Pruebas cutáneas para ovoalbúmina tras desensibilización:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

50. Pruebas cutáneas para ovomucoide tras desensibilización:

51. Número de huevos ingeridos a la semana:

52. Tolerancia a los 3 meses:

53. Tolerancia a los 6 meses:

54. Tolerancia al año:

55. Comentarios:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilera
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

**7.4 ANEXO IV: Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela
avalado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, por la
Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica
(SEICAP), por la Asociación Española de Pediatría (AEP) y por la Asociación
Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAA).**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36



www.aepnaa.org



seaic
 sociedad española de alergología
 e inmunología clínica

**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE
 UNA REACCIÓN ALÉRGICA EN LA ESCUELA**

Alumno:	Padre/Representante:	<div style="border: 1px dashed black; padding: 10px;"> foto niño </div>
Peso : Edad:	Teléfono(s) de aviso:	
Tutor(a) / Profesor(a):	Lugar de la medicación:	
Curso:		

Alérgico/a a:

Asmático No Sí ! Riesgo mayor para reacciones graves.

PASO 1: EVALUAR Y TRATAR (1)

1		Picazón en boca, leve sarpullido alrededor de la boca o labios, boca hinchada	ADMINISTRAR A rellenar Alergólogo/Pediatra
2		Urticaria, ronchas, sarpullido, picor o hinchazón de extremidades u otra zona del cuerpo	
3		Náuseas, dolores abdominales, diarreas, vómitos.	
4		Picor de ojos, ojos rojos, lagrimeo, picor nasal, estornudos de repetición, moqueo abundante	
5		Garganta cerrada, ronquera, tos repetitiva, lengua/párpados/labios/orejas hinchados	ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30
6		Respiración entrecortada, tos repetitiva, tos seca, agotamiento, labios o piel azulada.	ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30
7		Pulso débil, presión arterial baja, desvanecimiento, palidez, labios o piel azulada	ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30

1) Ante reacciones rápidamente progresivas, aunque los síntomas presentes no sean graves (los recogidos en las viñetas 1 a 4) se recomienda administrar adrenalina (ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30) precozmente para evitar la progresión a una reacción grave (síntomas recogidos en las viñetas 5, 6 y 7).
 2) En niños con síntomas recogidos en la viñeta 7 (afectación cardiovascular) es conveniente mantenerlos tumbados boca arriba y con los pies en alto.
 3) Después de administrar la medicación SIEMPRE se debe llevar al niño a una instalación médica

PASO 2: AVISAR

LLAMADA DE EMERGENCIA

1. **NO DEJAR NUNCA AL NIÑO SOLO**
2. **Llame a urgencias** (Telf.: _____) y comunique que es una reacción alérgica.
3. Aun cuando el padre/representante legal no pueda ser contactado, no dude en medicar y llevar al niño a una instalación médica. 1/2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3648945	Código de verificación: ewW/mmcf
Firmado por: Elena Rodríguez Plata UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 11/07/2021 13:19:59
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	15/07/2021 11:36:36



**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN
ANTE UNA REACCIÓN ALÉRGICA
EN LA ESCUELA**

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE ALÉRGICOS A ALIMENTOS Y LÁTEX
www.aepnaa.org

AUTORIZACIÓN

El Dr. _____
colegiado nº _____ por el Colegio de Médicos de _____ como
alergólogo/pediatra he revisado el protocolo y prescrito la medicación específica de actuación.

Fecha y firma

Yo, _____
como padre/madre/tutor legal, autorizo la administración de los medicamentos que constan en esta ficha a
mi hijo/a _____
el seguimiento de este protocolo.

Fecha y firma

"De conformidad con el artículo 195 del código Penal, se establece como delito el incumplimiento de la obligación de todas las personas de socorrer a una persona que se halle desamparada y en peligro manifiesto y grave, cuando pudiese hacerlo sin riesgo propio ni de terceros. Igualmente, el artículo 20 del Código Penal indica que están exentos de responsabilidad criminal los que obran en cumplimiento de un deber.

Debiendo indicarse que no existirá responsabilidad de cualquier género si en el uso del deber de socorrer, se produce alguna aplicación incorrecta del medicamento de rescate (adrenalina intramuscular) con el fin de salvar la vida del alérgico."

2/2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 8: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

CAPÍTULO 8: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandoval M, Soriano F, Huevo IdEd. El Gran Libro del Huevo. Primera ed. Everest , editor.; 2009.
2. Gil Hernández A. Huevos y Ovoproductos. In Tratado de Nutrición. Tomo 2. Composición y Calidad Nutritiva de los Alimentos.: Panamericana; 2010.
3. Holland B, Welch A, Unwin I, Buss DH PASD. The Composition of Foods. Quinta ed. Royal Society of Chemistry. Ministry of Agriculture FaF, editor.: McCance and Widdowson`s; 1991.
4. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guía de la Alimentación Saludable; 2004.
5. Katz SH, Weaver WW. Encyclopedia of Food and Culture Scribner , editor. New York; 2003.
6. Mc Gee H. Huevos. In La cocina y los alimentos. Enciclopedia de la ciencia y la cultura de la comida.: Debate; 2010.
7. FAOSTAT. [Online].; 2020 [cited 2020 junio 7. Available from: <http://www.fao.org/faostat/es/#home>.
8. Larrañaga I, Carballo J, Rodríguez M, Hernández J. Control e Higiene de los Alimentos. In.: Mc Graw Hill, España; 2001.
9. Torreiglesias M. Alergias Alimentarias. In.: Aguilar; 2007.
10. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas de La Fundación BBVA. In. Bilbao: Fundación BBVA; 2012.
11. C. VP. Allergie. 1906; 30: 1457-9. Münchener Medizinische Wochenschrift. 1906 Julio; 30(1457-9): p. 1457-9.
12. Schofield A. A case of egg poisoning. Lancet. 1908;(716).
13. Schneider J, Newberry S, Riedl MBD, Maglione M, Suttrop Mea. Diagnosis and Managing Common Food Allergies. A systematic review. JAMA. 2010; 303: p. 1848-56.
14. Brujizeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K. Adverse reactions to food. Position paper. Allergy. 1995; 50: p. 623-35.
15. Antón-Gironés M, Andreu-Balaguer CM, Cerecedo-Carballo I, García-Núñez I. Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos. In Dávila-González I, Jáuregui-Presa I, Olaguibel-Rivera JZO, editors. Tratado de Alergología. Segunda ed.: Ergon; 2015. p. 941-958.
16. Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, Brujizeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela Tea. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001; 56 (9)(813-24).
17. Johansson S, Bieber T, Dahl R, Friedmann P, Lanier B, Lockey Rea. 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) (932-6).
18. Boyce J, Assa'ad A, Burks A, Jones S, Sampson H, Wood R, et al. Guidelines for the diagnosis and Management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel.. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126 (Suppl): p. S1-58.
19. Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, Barry P, Shaw B, Baker M. Diagnosis and assesment of food allergy in children and young people: sumary of NICE guidance. BMJ. 2011;(342: d7747).
20. Fiocchi A, Schünemann H, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationalefor action against Cow`s milk allergy DRACMA): a summary report. J Allergy Clin Immunol. 2010;(126: 1119-28, e12).
21. Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N. Japanese guideline for food allergy. Allergol Int. 2011;(60:221-36).
22. Sampson H. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999;(103(5 Pt 1):717-28).
23. Fernández-Rivas M, Vázquez-Cortés S, Fernández-Pérez C. Epidemiología e historia natural de la alergia a los alimentos. In Dávila-González I, Jáuregui-Presa I, Olaguibel-Rivera J, Zubeldia-Ortuño J. Tratado de Alergología. Segunda ed.: Ergo; 2015. p. 959-968.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

24. Rona R, 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).
25. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona R, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(121(5):1210-1218).
26. Mills E, Mackie A, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. Mills EN, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, Botjes E, CreThe prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy.* 2007;(62(7):717-22).
27. Nwaru B, Hickstein L, Panesar S, Muraro A, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; Jan(69(1):62-75).
28. Rodríguez-Álvarez M. Inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca. Tesis doctoral. Madrid; 2013.
29. Sicherer S. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;(123(3):594-602).
30. Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, RR v, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy.* 2010;(65(9):1182-8).
31. De la Hoz-Caballero B. Alergia a los alimentos. In (SEAIC) SEdAeIC. *Alergológica 2015.: Draft Grupo de Comunicación de Healthcare;* 2017. p. 206-229.
32. García-Ara M, Boyano-Martínez M, az-Pena J, Martín-Muñoz M, Martín-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(6):866-70).
33. 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.* 2013.
34. Warren C, Jiang J, Gupta R. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;(20(2):6).
35. Hsieh K, Tsai C, Wu C, Lin R. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy.* 2003;(33: 1067-75).
36. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;(348:977-85).
37. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;(106:27-36).
38. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;(115:3-12).
39. Sampson H. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;(103:717-28).
40. Vickery B, Scurlock A, Jones S. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;(127:576-84).
41. Mc Ghee J, Kiyono H. The mucosal immune system. In Paul W, ed. *Fundamental immunology.* Cuarta ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 909-30.
42. Spahn T, Kucharzik T. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut.* 2004;(53:456-65).
43. Bernstein J. Mucosal immunology of the upper respiratory tract. *Respiration.* 1992;(59:3-13).
44. Sanderson I, Walker W. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. In Weck A, Sampson He. *Intestinal Immunology and food allergy.* New York: Raven Press Ltd; 1995. p. 19-36.
45. Husby S, Svehag S, Jensenius J. Passage of dietary antigens in man: kinetics of appearance in serum and characterization of free and antibody-bound antigen. *Adv Exp Med Biol.* 1987;(216A:801-12).
46. Brunner M, Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings: the absorption of unaltered egg protein in infants. *Arch Intern Med.* 1928;(42:173-9).
47. Beier R, Gebert A. Kinetics of particle uptake in the domes of Peyer's patches. *Am J Physiol.* 1998;(275:G130-7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata Fecha: 11/07/2021 13:19:59
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

María de las Maravillas Aguiar Aguiar Fecha: 15/07/2021 11:36:36
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

48. Husby S, Jensenius J, Svehag S. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Quantification, estimation of size distribution and relation of uptake to levels of specific antibodies. *Scand J Immunol.* 1985;(22:83-92).
49. Stanley , S. Oral tolerance of food. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;(2:73-7).
50. Weiner H. *Immunol Rev.* 2001;(182:207-14).
51. Mowat A. The regulation of immune response to dietary protein antigen. *Immunol Today.* 1987;(8:93-8).
52. Telemo E, Korotkova M, Hanson L. Antigen presentation and processing in the intestinal mucosa and lymphocyte homing. 2003. ;(90:28-33).
53. García B, Lizaso M. Cross-reactivity syndromes in food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;(21(3):162-70).
54. Vila L, Beyer K, Jarvinen K, Chatchatee P, Bardina L, Sampson H. Rol of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;(31(10):1599-606).
55. Karlsson M, Kahu H, Hanson L, Telemo E, Dahlgren U. An established immune response against ovalbumin is suppressed by a transferable serum factor produced after ovalbumin feeding: a role of CD25+ regulatory cells. *Scand J Immunol.* 2002;(55(5):470-7).
56. Karlsson M, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy.. *J Exp Med.* 2004;(199(12):1679-88.).
57. Wang J, Sampson H. Food allergy. *J Clin Invest.* 2011;(121(3):827-35.).
58. Bischoff S, Mayer J, Manns M. Allergy and the gut. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;(121 (4): 270-83).
59. Burks A, Laubach S, Jones S. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(121:1344-50).
60. DuToit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki S, Fisher Hea. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(122:984-91).
61. Fox A, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;(123:417-23).
62. Posthumus J, James H, Lane C, Matos L, Platts-Mills T, Commins S. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. 2013. ;(131:923-5).
63. Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, et al. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;(132:1426-8, e4).
64. Asai Y, Greenwood C, Hull P, Alizadehfar R, Ben-Shoshan M, Brown S, et al. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;(132: 239-42).
65. Van-Elburg R, Uil J, de-Monchy J, Heymans H. Intestinal permeability in pediatric gastroenterology. *Scan J Gastroenterol Suppl.* 1995;(194: 19-24).
66. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(121: 1301-8).
67. Karlsson M, Johansen F, Kahu H. Hypersensitivity an oral tolerance in the absence of a secretory immune system. *Allergy.* 2010;(65: 561-70).
68. Corazza N, Kaufmann T. Novel insights into mechanisms of food allergy and allergic. *Allergy.* 2012;(67; 1483-).
69. Karlsson M, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy.. *J Exp Med.* 2004;(199:1679-88.).
70. Togerson T, Linane A, Moes N. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology.* 2007;(132: 1705-17.).
71. Nowak-Wegrzyn A, Bloom K, Sicherer S, Shreffler W. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(122:342-7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

72. Lemon-Mule , SH, Sicherer S, Shreffler W. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(122: 977-83).
73. rossard CP TLHCEP. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(113: 958-64).
74. Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann M, Hintzen G, Bernhardt G, et al. *J Exp Med.* 2006;(203: 519-27).
75. Schwarzer M, Repa A, Daniel C, Schabussova I, Hrnčíř T, Pot B, et al. Neonatal colonization of mice with *Lactobacillus plantarum* producing the aeroallergen Bet v 1 biases towards Th1 and T-regulatory responses upon systemic sensitization. *Allergy.* 2011;(66: 368-75).
76. Knight A, Blazquez A, Zhang S, Mayer L, Sampson H, Berin M. CD4 T cells activated in the mesenteric lymph node mediate gastrointestinal food allergy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;(293: G1234-43).
77. Ikura Y, Imai Y, Imai T, Akasawa A, Fujita K, Hoshiyama K, et al. Frequency of immediate-type food allergy in children in Japan. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;(118: 251-2).
78. Macfarlane A, Kon O, Smith S, Zeibecoglou K, Khan L, Barata L, et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and the skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;(205:99-107).
79. Bischoff S, Crowe S. *Gastroenterology.* 2005;(128: 1089-113).
80. Franciosi JTV, Liacouras C, Spergel J. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;(7: 415-9).
81. Katzka D. Eosinophilic esophagitis: it's all in the family. *Gastrointest Endosc.* 2007.
82. Zink D, Amin M, Gebara S, Desai T. Familial dysphagia and eosinophilia.. *Gastrointest Endosc.* 2007;(65:330-4).
83. Bellanti J, Sabra A, Zelig B. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;(93:S26-32).
84. Chung H, Hwang J, Park J, Kim S. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;(109: 150-4.).
85. Masilamani M, Wei J, Bhatt S, Paul M, Yakir S, Sampson H. Soybean isoflavones regulate dendritic cell function and suppress allergic sensitization to peanut. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;(128: 1242-50).
86. Yan B, Shaffer E. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut.* 2009;(58: 721-32.).
87. Gray H, Foy T, Becker B, Knutsen A. Rice-induced enterocolitis in an infant: TH1_TH2 cellular hypersensitivity and absent IgE reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;(93: 601-5).
88. Lee L, Burks A. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment prevention strategies. *Ann Rev Nutr.* 2006;(26:539-65).
89. Matthews T, Soothill J. Complement activation after milk feeding in children with cow's milk allergy. *Lancet.* 1970;(2:893-5).
90. Crittenden R, Bennett L. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 2005;(24 (Suppl): 582S-591S.).
91. Eigenmann P. *Pediatr Allergy Immunol.* Mechanisms of food allergy. 2009;(20: 5-11).
92. Murch S. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Allergy and dismotility-causal or coincidental links?. 2005;(41: S14-6).
93. Valenta R, et-al.. *Food Allergies: The Basics.* *Gastroenterology.* 2015;(148:1120-1131).
94. Diéguez-Pastor M, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Vlaiu P. Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen animal. In Dávila-González I, Jáuregui-Presa I, Olaguibel-Rivera J, Zubeldia-Ortuño J, editors. *Tratado de Alergología.* Segunda ed.: Ergon; 2015. p. 1023-48.
95. Yunginger J. Food antigens. In Sampson H, Simon R, eds. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives.* Segunda ed. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p. 49-63.
96. Hoffman D. Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy.* 1983;(71: 481-6).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguilár
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

97. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis H, Dintzis RSH. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;(93: 1047-59).
98. Everberg H, Brostedt P, Oman H, Bohman S, Moverare R. Affinity purification of egg-white allergens for improved component-resolved diagnostics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;(154: 33-41).
99. 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: 171-6).
100. Eigenmann P. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;(105: 587-8).
101. Des-Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau M, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy.* 2006;(61: 900-1).
102. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem.* 2008;(56: 4874-90).
103. Escudero C, Quirce S, Fernández-Nieto M, Miguel J, Cuesta J, Sastre J. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy.* 2003;(58: 616-20).
104. Park H, Nahm D. New occupational allergen in a pharmaceutical industry: serratial peptidase and lysozyme chloride. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;(78: 225-9).
105. 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: 192-8).
106. Jarvinen K, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson H. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy.* 2007;(62: 758-65).
107. García-Figueroa B, Díoz-Perales A, Rodríguez-García R, Garriga-Baraut T, Fernández-Rivas M. Alérgenos alimentarios. In Dávila-González I, I JP, Olaguibel-Rivera J, Zubeldia-Ortuño J. *Tratado de Alergología.* Segunda ed.: Ergon; 2015. p. 969-989.
108. 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: 754-62).
109. Szepefalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;(93: 932-42).
110. Benhamou A, Caubet J, Eigenmann P, Nowak-Wegrzyn A, Marcos C, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy.* 2010;(65: 283-9).
111. Anibarro B, Seoane F, Vila C, Lombardero M. Allergy to eggs from duck and goose without sensitization to hen egg proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;(105: 834-6).
112. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and foodmatrix on food protein allergenicity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2009;(9: 234-7).
113. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T. Ovomucoid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000;(64: 198-201).
114. Escudero-Díez C, Rodríguez-Álvarez M, García-Rodríguez R, Vázquez-Ortiz M, Poza-Guedes P. Tratamiento inmunomodulador de la alergia a los alimentos. In Dávila-González I, Jáuregui-Presa I, Olaguibel-Rivera J, Zubeldia-Ortuño J, editors. *Tratado de Alergología.*: Ergo; 2015. p. 1111-1129.
115. Cooke S, Sampson H. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J immunol.* 1997;(159: 2026-32).
116. Martínez-Botas J, Cerecedo I, Zamora J, Vlaicu C, Dieguez M, Gómez-Coronado D, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of ovomucoid with a peptide microarray immunoassay. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;(161: 11-20).
117. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá J, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol.* 2007;(35: 15-20).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata Fecha: 11/07/2021 13:19:59
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
María de las Maravillas Aguiar Aguilár Fecha: 15/07/2021 11:36:36
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

118. Diéguez M, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Sánchez-Cano M, De-la-Hoz B. Skin prick test predictive value on the outcome of a first known egg exposure in milk-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;(19: 319-24).
119. Cant A, Marsden R, Kilshaw P. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J.* 1985;(291: 932-5).
120. Monti G, Muratore M, Peltrán A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy.* 2002;(32: 1515-9).
121. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, P M. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy.* 2001;(56: 403-11).
122. Osterballe M, Hansen T, Mortz C, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;(16: 567-73).
123. Chen J, Hu Y, Allen K, HoMHK LH. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;(22: 356-60).
124. Tariq S, Matthews S, Hakim E, Arshad S. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;(11: 162-7).
125. Montesinos E, Martorell A, Félix R, Cerdá J. Egg white specific IgE levels in serum as clinical reactivity predictors in the course of egg allergy follow-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;(21: 634-9).
126. García-Ara M, Boyano M, Martín-Esteban M, Martín-Muñoz F, Díaz-Pena J, Ojeda J. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol.* 1996;(24 (Suppl. 1): 31-5).
127. Dulashi-Withanage D, Cenik S. Egg Allergy: Diagnosis and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;(21).
128. Savage J, Matsui E, Skripak J, Wood R. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;(120: 1413-7).
129. Sampson H, Ho D. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;(100: 444-51).
130. Diéguez M, Cerecedo I, Muriel A. Utility of diagnostic tests in the follow-up of. *Clin Exp Allergy egg-allergic children.* 2009;(39: 1575-84).
131. Ando H, Moverare R, Kondo Y. Utility of ovomucoid specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;(122: 583-8).
132. Benhamou A, Zamora S, Eigenmann P. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;(19: 173-9).
133. Vázquez-Ortiz M, Pascal M, Jiménez-Feijoo R, Lozano J, Giner M, Alsina L, et al. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy.* 2014;(44: 579-88).
134. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. *Alergol Inmunol Clín.* 2011;(50-62).
135. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López M, Martín F, et al. Food Allergy Committee of SEICAP. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol.* 2013;(41: 320-36).
136. Ibáñez-Sandín M, De la Hoz-Caballer M, Diéguez-Pastor M, Goikietxea-Lapresa M. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. In Dávila-González I, Jáuregui-Presa J, Olaguibel-Rivera J, Zubeldía-Ortuño J, editors. *Tratado de Alergología.* Segunda ed.: Ergon; 2015. p. 1072-92.
137. Ibáñez M, Martínez M, Muñoz M, Rosales M, Alonso E, Laso M. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol.* 1996;(24: 6-17).
138. Eigenmann P, Sampson H. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;(9: 186-91).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

139. Sporik R, Hill D, Hosking C. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children.. Clin Exp Allergy. 2000;(30: 1540-6).
140. Knight A, Shreffler W, Sampson H, Sicherer S, Noone S, Mofidi S, et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white –specific IgE antibody concentration in children. J Allergy Clin Immunol.. 2006;(117: 842-7).
141. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Ansaloni R, Magri G. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol. 1989;(83: 683-90).
142. Rosen J, J S, Mendelson L, Grodofsky M, Factor J, Sampson H. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies. Is it necessary? J Allergy Clin Immunol. 1994;(93: 1068-70.).
143. Sampson H. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 1999;(103(6): 981-9).
144. Hill D, Heine R, Hosking C. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2004;(15 (5): 435-41).
145. Celik-Bilgili S, Mehl A, Vertege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy. 2005;(35(3):268-73).
146. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Az-Pena J, Martín- , Muñoz F, Reche-Frutos M, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows milk protein in the infant. J Allergy Clin Immunol. 2001;(107(1):185-90).
147. Hamilton R, Franklin-Adkinson N. J Allergy Clin Immunol. 2004;(114: 213-25).
148. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Peña J, Muñoz F, García-Sánchez G, Esteban M. Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. Clin Exp Allergy. 2001;(31: 1464-9.).
149. Ibáñez M, Alonso E, Blanco C, Cisteró A, Cuesta J, Fernández-Rivas M, et al. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la SEAI. Metodología diagnóstica en la alergia a alimento. Rev Esp Alergol Immunol Clin. 1999;(14: 50-62.).
150. Sampson H, Gerth-van-Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber S, Burks A, et al. Standardizing double-blind, placebocontrolled 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: 1260-74).
151. Sicherer S, Sampson H. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014;(133:291-307).
152. Fadeeva T AJHMBTVRCSaRot. Results of the oral egg-challenge test performed on two different groups of children. One group with a history, suggestive of allergic reaction with egg intake and the other Group sensitized to hen's egg without previous egg intake. Allergol Immunopathol. 2010;(38: 233-40).
153. Boyano T, García-Ara C, Larco J, Cuevas T, Díaz-Pena J, Quirce S. Accidental allergic reactions (AAR) in children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;(121 (Suppl. 1): S243).
154. Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di-Rienzo V, Nucera Eea. Oral specific hyposensitization in themanagement of patients allergic to food. Allergol Immunopathol. 1984;(12: 275-81).
155. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini G. Food allergy n children: results of a standardized protocol for oral desensitization. Hepatogastroenterology. 1998;(45: 52-8).
156. 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).
157. Meglio P, Giampietro P, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Pediatr Allergy Immunol. 2013;(24: 75-83.).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcf

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

158. Dello-Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga M, 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: 66-74).
159. Burks A, Jones S, Wood R, Fleischer D, Sicherer S, Lindblad R, et al. Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med.* 2012;(367: 233-43.).
160. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;(17: 459-65).
161. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Bartolozzi F, De-Pascuale T. *Dig Dis Sci.* 2007;(52: 1662-72).
162. 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.).
163. Buchanan A, Green T, Jones S, Scurlock A, Christie L, Althage K, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;(119: 199-205.).
164. Ruiz-García M, Haroun E, Landivar M, Torres-Hernandez J, Sastre J. Commercial Dehydrated Egg White for Specific Oral Tolerance Induction (SOTI): An Easier Treatment for Egg Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;(22: 520-31).
165. Ojeda P, Ojeda I, Rubio G, Pineda F. Home-Based Oral Immunotherapy Protocol with Pasteurized Egg for Children Allergic to Hen's Egg. *IMAJ.* 2012;(14:34-9).
166. Tortajada-Girbés M, Porcar-Almela M, Martorell-Giménez L, Tallón-Guerola M, Gracia-Antequera M, Codoñer-Franch P. Specific Oral Tolerance Induction (SOTI) to Egg: Our Experience With 19 Children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;(22: 63-79).
167. Jurado-Palomo J, Fiandor-Román A, Bobolea I, Sánchez-Pastor S, Pascual C, Quirce S. Oral challenge with pasteurized egg white from *Gallus domesticus*. *Int. Arch Allergy Immunol.* 2010;(151: 331-5.).
168. 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;(24: 263-9).
169. Itoh N, Itagaki Y, Kiruhara K. Rush Specific Oral Tolerance Induction in School-Age Children with Severe Egg Allergy: One Year Follow Up. *Allergol Internat.* 2010;(59: 43-51).
170. R GR, Urrea J, Feo-Brito F, Galindo P, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy.* 2011;(41: 1289-96).
171. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. Position paper. *Allergy.* 2004 July;(59(7):690-7).
172. Portier P, Richet C. D l'action anaphylactique de certains venins. *Compt Rend Soc Biol.* 1902; 54(170-2).
173. García-Ara M, Boyano-Martínez M, az-Pena J, Martín M, Pascual M, García S, 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.* 2003;(58(2):100-5).
174. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain A, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;(154: 216-26.).
175. Peeters K, Koppelman S, van-Hoffen E, van-der-Tas C, den-Hartog-Jager C, Penninks A, et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy.* 2007;(37: 108-15.).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3648945 Código de verificación: ewW/mmcF

Firmado por: Elena Rodríguez Plata
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 11/07/2021 13:19:59

María de las Maravillas Aguiar Aguiar
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

15/07/2021 11:36:36