



Instituto
de Estudios
del Huevo

PREMIO A LA INVESTIGACIÓN 2007

**UTILIDAD DE LA PRUEBA CUTÁNEA Y LA DETERMINACIÓN DE IGE ESPECÍFICA
EN EL SEGUIMIENTO DE LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DEL HUEVO EN
POBLACIÓN INFANTIL**

M^a Carmen Diéguez Pastor, Inmaculada Cerecedo Carballo y Belén de la Hoz Caballer (del Servicio de Alergología) y Alfonso Muriel García, Javier Zamora Romero y Víctor Abraira Santos (de la Unidad de Bioestadística Clínica). Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

1.-INTRODUCCIÓN.

La diversidad en los mecanismos fisiopatológicos y las características clínicas, diagnósticas y pronósticas de las reacciones adversas tras la ingesta de un alimento, ha dificultado su clasificación y definición. Actualmente se admite que las *reacciones alérgicas* a alimentos son aquellas reacciones adversas inducidas por alimentos en las que se demuestra la implicación de un mecanismo inmunológico. La alergia alimentaria ocurre en individuos genéticamente predispuestos en los que la tolerancia oral no se desarrolla correctamente o se rompe una vez establecida. Se diferencia una alergia a los alimentos mediada por IgE y no mediada por IgE, según los mecanismos de la respuesta inmune implicados.

Generalmente se acepta que la alergia a alimentos mediada por IgE, afecta a un 1-2% de la población general (1-3). Cuando se evalúa la población infantil de forma aislada estos porcentajes se elevan sustancialmente, alcanzando cifras entre 6-8% . En niños el huevo y la leche de vaca son los alimentos más frecuentemente implicados en todos los estudios.

La prevalencia estimada de la alergia al huevo oscila según las fuentes entre 0.5% y 2,7% de la población general en los primeros años de vida (4). Comienza mayoritariamente entre los 6-11 meses de edad (56.5%), ocurriendo el 97% de los casos en los 2 primeros años de vida (5). Este aumento en el segundo año de vida está relacionado con el tradicional momento de introducción del huevo en la dieta de los niños aproximadamente alrededor del año de vida.

La alergia alimentaria es la principal causa de reacciones anafilácticas tratadas en los servicios de Urgencias hospitalarias (6-7). El huevo se incluye dentro de los alimentos que producen reacciones sistémicas graves, por detrás de frutos secos y mariscos (8-10).

Los estudios publicados acerca de la evolución natural de la alergia al huevo indican que sólo el 24% de los pacientes perdieron la reactividad clínica después de 1-2 años de dieta de exclusión, entre el 33 y 44% a los tres años y tras un periodo de seguimiento medio de 4 años alcanzaron la tolerancia el 55% (con una edad media de 6 años) (11-13). En el único estudio que realiza un análisis de supervivencia en niños alérgicos al huevo, se estudian de forma retrospectiva a 109 niños con alergia por mecanismo IgE a leche, huevo o pescados, con un tiempo medio de seguimiento de 4,3 años. A los 9 años de seguimiento (aproximadamente los 10 años de edad) aún en un 49% persiste la alergia a este alimento (12).

Una vez establecido el diagnóstico de alergia al huevo, y hasta que el momento de tolerancia se alcanza, el único tratamiento disponible y eficaz es evitar estrictamente su ingesta en todas sus formas y derivados. La dieta de evitación de este alimento resulta especialmente problemática en los niños, dada la importancia nutricional del mismo, y su amplia utilización en la preparación de múltiples alimentos, tanto a nivel familiar como en restauración. La ubicuidad de este alimento hace que las familias de los pacientes se enfrenten a numerosos problemas en su vida diaria.

Estos problemas se intensifican a medida que la edad del niño alérgico avanza, debido a la escolarización y la progresiva socialización, que con frecuencia incluye comidas fuera del domicilio familiar (comedor escolar, cumpleaños, excursiones).

En el seguimiento de estos niños alérgicos al huevo, la única prueba que diagnostica con total exactitud a los pacientes que aún siguen siendo alérgicos y a los que ya son tolerantes y pueden comer huevo, en el momento actual es la provocación oral. De hecho la provocación oral doble ciego controlada con placebo se considera el patrón oro en los estudios de alergia a alimentos(14-18).Dicha prueba consiste en la administración de dosis progresivas del alimento sospechoso, con el fin de confirmar si se reproduce la reacción tras la toma del alimento. Se trata de inducir la menor reacción posible en el paciente que confirme el diagnóstico. Implica unos costes (económicos, de empleo de tiempo), y no está exenta de riesgos para el niño. Por este motivo, desde hace varios años se está realizando un intento por mejorar el rendimiento diagnóstico de las otras dos pruebas de las que disponemos en la alergia a alimentos: la prueba cutánea y la determinación de anticuerpos IgE específicos. Optimizando dichos tests se podrían limitar las provocaciones a aquellos casos en los que fuera estrictamente necesario.

Tanto las pruebas cutáneas como la determinación de anticuerpos IgE específicos producen resultados continuos (mm o KU/l). El comportamiento de las pruebas con resultados continuos depende de dónde se ponga el punto de corte. Lo habitual es que exista un grado variable de solapamiento, es decir que haya un rango de resultados en los que se encuentren tanto pacientes alérgicos como no alérgicos. Si se desplaza el punto de corte en un sentido disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad e inversamente si se desplaza en el otro sentido, de modo que un problema en estas pruebas es la selección del punto de corte óptimo. Así como en el momento del diagnóstico los 3mm para la prueba cutánea y

el valor 0,35 KU/l para la determinación de IgE específica (19) están muy establecidos como criterio de positividad, en el seguimiento de estos niños no está definido ese punto de corte predictor de tolerancia del huevo. Dado el carácter transitorio de esa patología de progresiva evolución del niño desde la alergia a la tolerancia, parece lógico pensar que el comportamiento de estas pruebas no sea el mismo a lo largo de todo el proceso evolutivo de la enfermedad, así como que los puntos de corte óptimos en cada momento del proceso no sean los mismos.

Realizando una revisión bibliográfica, se han publicado en los últimos años diversos estudios en los que se ha realizado una evaluación del rendimiento diagnóstico de la prueba cutánea y la determinación de IgE específica en la alergia al huevo (20-32). Las diferencias en los pacientes incluidos en cada estudio (edad, proporción de dermatitis atópica, tipo de reacciones tras la toma de huevo,...), las diferencias en el patrón oro (mayoritariamente provocación oral), y las diferencias en la metodología para la selección del punto de corte hacen muy difícil la comparación de los resultados de los estudios hasta ahora publicados. Señalar que sólo uno de los autores evalúa la utilidad de la IgE específica frente a clara en la predicción de la tolerancia en el seguimiento de 40 niños alérgicos al huevo sin dermatitis atópica y sin una metodología doble ciego (26). No existen estudios que evalúen la utilidad de la determinación de IgE específica frente a los otros alérgenos del huevo, ni de la utilidad de la prueba cutánea en esta población de niños alérgicos al huevo en seguimiento.

Dadas las limitaciones terapéuticas y las dificultades de la evitación, sería muy importante predecir con total certeza el momento en el que el niño alcanza la tolerancia sin prolongar de forma innecesaria las restricciones dietéticas. Conocer y mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas de que se disponen (pruebas cutáneas y determinación de IgE específica) con los alérgenos del huevo, facilitaría la toma de decisiones clínicas (dieta de evitación o no). En particular se evitaría provocaciones de riesgo y se facilitaría el diagnóstico de tolerancia con mayor rapidez. El objetivo principal de este estudio fue conocer la validez de las pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos IgE específicos frente a todos los alérgenos del huevo para el diagnóstico de tolerancia, en todo el espectro de niños alérgicos a proteínas de huevo en seguimiento.

2.-OBJETIVOS.

2.2.-Objetivo principal:

Establecer un protocolo seguro y eficaz de tolerancia a las proteínas del huevo en niños diagnosticados de alergia al huevo, de forma que se discrimine adecuadamente a los niños que tolerarán el huevo en la provocación oral y los que no lo tolerarán.

Específicamente, realizar un estudio de la rentabilidad diagnóstica para la discriminación de los niños que responderán positivamente a la provocación oral de las pruebas siguientes:

- 1 pruebas cutáneas frente a los antígenos mejor conocidos del huevo (clara, yema, ovoalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina y lisozima).
- 2 niveles de IGE específica frente al huevo y sus principales fracciones (clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide).

2.3.-Objetivos secundarios:

- 1 Comparar la validez diagnóstica entre las diferentes fracciones proteicas del huevo tanto en prueba cutánea como IgE sérica específica.
- 2 Evaluar distintos factores asociados a la instauración inicio de tolerancia en la provocación oral para identificar subgrupos clínicos de mejor pronóstico para la tolerancia.

3.-MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1.-MÉTODOS.

3.1.1 Diseño.

Estudio transversal de evaluación de pruebas diagnósticas. Realización a todos los pacientes incluidos en el estudio, de forma simultánea e independiente, tanto de las pruebas diagnósticas que se evalúan (prueba cutánea y determinación de IgE específica) como de la prueba patrón oro (provocación oral). La interpretación del resultado tanto de las pruebas diagnósticas como del patrón oro se realizaron sin conocer el resultado del resto de pruebas (evaluación ciega).

3.1.2 Población a estudio.

3.1.2.1 Criterios de inclusión.

Se seleccionó de forma prospectiva, desde enero del 2002 a diciembre de 2005, una serie consecutiva de niños, entre 0 y 14 años, pertenecientes al área sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid, que cumplieran las dos características siguientes:

- ▣ Estar diagnosticados de alergia a las proteínas del huevo. Se consideró *diagnóstico de alergia a huevo* presentar una reacción adversa tras la ingesta de huevo clínicamente compatible con alergia mediada por IgE, junto con presencia de prueba cutánea positiva frente a huevo (≥ 3 mm) y fracciones o presencia de anticuerpos IgE específicos frente a las proteínas del huevo ($\geq 0,35$ KU/l).
- ▣ Haber cumplido un tiempo de evitación estricta de huevo y derivados durante al menos seis meses.

Se consideró una *reacción adversa clínicamente compatible con alergia mediada por IgE frente a un alimento* aquella que cumplía los siguientes criterios:

- síntomas cutáneos (prurito, urticaria aguda, angioedema), digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea), respiratorios (rinorrea, congestión nasal, estornudos, tos, disnea, sibilancias) o cardiovasculares (taquicardia, hipotensión), después de la ingestión del alimento.

- tiempo de intervalo desde la ingesta hasta la aparición de los síntomas no mayor de dos horas.

Se consideró una *evitación estricta de huevo* al cumplimiento de las normas de evitación realizadas tanto de forma oral como por escrito a los padres de los niños en la consulta

(Anexo 3). Por anamnesis exhaustiva se garantizó que el paciente no había tenido contacto con huevo sintomático ni asintomático.

3.1.2.2 Criterios de exclusión.

Se excluyeron del estudio aquellos niños que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- historia de anafilaxia tras la ingesta de huevo (aquellos pacientes con antecedente de reacción clínica grado 2 con compromiso respiratorio o grado 3 de la clasificación para reacciones sistémicas de hipersensibilidad de Brown (175). Mediante este criterio quedaron excluidos aquellos pacientes que habían presentado hipotensión arterial, hipoxia, compromiso neurológico o respiratorio.
- enfermedad grave concomitante.
- contraindicación para la administración de adrenalina.

3.1.2.3 Cálculo del tamaño muestral.

Dado que el objetivo principal de este estudio era conocer la validez de las pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos IgE específicos frente a todos los alérgenos del huevo para el diagnóstico de tolerancia, en todo el espectro de niños alérgicos a proteínas de huevo en seguimiento, para facilitar la toma de decisiones clínicas, y en particular, evitar provocaciones de riesgo, para el cálculo del tamaño muestral se asumió una especificidad del 95% 270(150, 193, 194, 196), un error del 5% y una confianza del 95%. Asumiendo que el porcentaje de enfermos fuera del 60%(188), se necesitarían 110 pacientes enfermos. Por lo cual el tamaño muestral total necesario sería de 183 pacientes. Asumiendo un porcentaje aproximado de pérdidas del 10% se necesitarían un total de 201 pacientes (33).

3.1.3 Protocolo de estudio.

Todos los pacientes que acudieron a la Consulta de Alergia Infantil del Servicio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal, desde enero del 2002 a diciembre del 2005 y cumplieron los criterios de inclusión detallados anteriormente fueron incluidos en el estudio.

A todos los pacientes incluidos se les realizó en el momento de su revisión en la Consulta de Alergia Infantil una historia clínica exhaustiva.

Se obtuvo sangre de todos los pacientes (extracción sanguínea realizada a continuación de la historia clínica). Dichas muestras se procesaron para la obtención de suero, que se congeló para su conservación hasta su utilización para la determinación de IgE total y específica

frente a los alérgenos del huevo de forma simultánea al finalizar el reclutamiento de pacientes.

Tras la extracción sanguínea, a todos los pacientes se les realizaron pruebas cutáneas con los alérgenos del huevo, según metodología que se detalla a continuación.

En las 24-48 horas siguientes a la realización de la historia clínica, la extracción de sangre y las pruebas cutáneas, se inició la provocación oral. El especialista que valoraba el resultado de la provocación desconocía la inclusión del paciente en el estudio y el valor de las pruebas cutáneas. Dicho alergólogo desconocía también el resultado de la determinación de anticuerpos IgE específicos al realizarse esta determinación al final del estudio de forma simultánea para todos los pacientes. La provocación oral con el huevo se realizó según metodología doble ciego controlada con placebo, como se detalla posteriormente.

En función del resultado de la provocación oral, los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera:

- 1 Provocación oral positiva: niños con *alergia persistente al huevo*, pacientes que presentaron en las 2 primeras horas tras la ingesta de huevo síntomas cutáneos (urticaria, angioedema), síntomas digestivos o síntomas respiratorios durante la provocación oral con el huevo.
- 2 Provocación oral negativa: niños *tolerantes*, pacientes que no presentaron ninguna reacción.

Todos los pacientes que toleraron el huevo fueron revisados un mes después de la provocación oral, con el objetivo de confirmar la buena tolerancia al huevo una vez incorporado en todas sus formas de preparación en la dieta habitual del niño.

Se obtuvo el Consentimiento Informado por parte de los padres de todos los niños incluidos en el estudio.

Se obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético del Hospital Ramón y Cajal en el que se desarrolló el estudio.

3.1.3.2 Pruebas cutáneas.

Para evitar la variabilidad en cuanto a potencia de los extractos se realizaron con material liofilizado a partir de un mismo lote. La realización de estos extractos tuvo lugar en los Laboratorios Bial-Aristegui.

Las pruebas cutáneas se realizaron siempre por el mismo personal entrenado en la técnica y

en el manejo de reacciones sistémicas graves. Siempre se llevaron a cabo en el Laboratorio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal, en el que se dispone del material y la medicación necesarios para el tratamiento de una reacción sistémica, y realizar una reanimación en el caso de que fuera preciso (adrenalina, beta-adrenérgicos, vasoconstrictores, teofilinas, antihistamínicos, oxígeno, y sistema de fluidoterapia). Las pruebas fueron realizadas en todos los casos por personal de enfermería entrenado en la realización de esta técnica, y la valoración del resultado fue llevada a cabo por el médico responsable del Laboratorio, distinto especialista del que valoraba la prueba de provocación.

Se realizaron pruebas cutáneas mediante la técnica de prick siguiendo las normas aceptadas internacionalmente (34), con extractos de clara, yema, ovoalbúmina (OVA), ovomucoide (OVM), lisozima y ovotransferrina (OVT) de los laboratorios Bial-Aristegui. Como control positivo se utilizó histamina a una concentración de 10 mg/ml y como control negativo solución salina.

Se identificó la zona de aplicación de cada uno de los alérgenos haciendo una marca con un rotulador en la piel del antebrazo, entre la fosa antecubital y la muñeca, respetando una distancia mínima entre cada marca de 2 o 3 cm. Se aplicó una gota de cada uno de los alérgenos a testar en cada una de las marcas, y se puncionó con una lanceta, en dirección perpendicular a la piel, atravesándola. Se utilizó una lanceta distinta para cada extracto. Por último se secó el sobrenadante de extracto con papel secante sin friccionar. La lectura se efectuó a los 10-15 minutos, midiéndose el diámetro mayor y el ortogonal obtenido en su punto medio, en milímetros. Se realizaron por duplicado, en los dos antebrazos del paciente. La media de estas dos medidas fue el valor utilizado para el análisis estadístico (variable cuantitativa, en milímetros).

Esta información se recogió mediante la Hoja de Recogida de Datos y posteriormente se introdujo en una base de datos Access.

3.1.3.3 Pruebas “in vitro”.

Se obtuvo sangre para la determinación de niveles séricos de IgE total y de anticuerpos IgE específicos frente a yema, clara, ovoalbúmina y ovomucoide, mediante CAP System Pharmacia FEIA (Farmacia diagnostics, Uppsala, Sweden). Dicha determinación se llevó a cabo en la Sección de Inmunoalergia del Servicio de Inmunología del Hospital Ramón y Cajal.

3.1.3.4 Provocación oral doble ciego controlada con placebo (PODCCP) con huevo.

Todas las provocaciones fueron supervisadas por la misma enfermera, y el mismo alergólogo, de forma ciega, entrenados ambos en la realización de PODCCP. En todos los casos se realizaron en el Laboratorio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal, en el se dispone de equipos de reanimación para el control y tratamiento de posibles reacciones graves (35) (incluido adrenalina y oxígeno), ubicado cerca de una unidad de cuidados intensivos.

Las pruebas de provocación se llevaron a cabo en el hospital, de forma ambulatoria, con observación de, al menos, dos horas después de la última dosis.

Los pacientes estaban en ayunas al iniciar la provocación cada día.

Se realizaron provocaciones doble ciego controladas con placebo. El protocolo comprendía un total de 5 días, en los que se administraron dosis progresivamente crecientes de yema cocida, clara cocida y clara cruda liofilizada, para terminar con la toma de un huevo entero poco hecho, mediante cocción durante 2 minutos en microondas en el laboratorio, el último día.

Antes de administrar la siguiente dosis, se interrogaba a los padres acerca de los síntomas que había observado tras la ingesta y se realizaba una exploración física al niño.

En el caso de presentar una reacción durante la PODCCP, se detuvo la prueba de tolerancia, el paciente recibió el tratamiento correspondiente en función de la clínica en cada caso (antihistamínicos, corticoides, adrenalina, oxigenoterapia, fluidoterapia) (36) y se mantuvo en observación el tiempo necesario hasta su completa recuperación. En el caso de reacciones graves, se dejó al paciente en observación hospitalaria durante varias horas.

Aquellos pacientes que completaron la PODCCP sin presentar ninguna reacción se clasificaron como niños tolerantes o no alérgicos al huevo. Todos estos niños fueron revisados un mes después de la provocación, con el objetivo de confirmar la buena tolerancia a dicho alimento una vez incorporado en todas sus formas de preparación en la dieta habitual del niño.

Aquellos pacientes que presentaron una reacción en cualquiera de los pasos de la PODCCP, fueron clasificados como alérgicos al huevo o no tolerantes. A estos pacientes se les indicó que continuaran con la dieta estricta de evitación de huevo y derivados, según indicaciones dadas en consulta hasta la siguiente revisión.

3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizaron la media, mediana, mínimo, máximo y percentiles 25 y 75 para resumir las variables continuas, y frecuencias relativas y absolutas para las variables discretas.

Se realizó un análisis del rendimiento diagnóstico de la prueba cutánea y la determinación de IgE específica mediante curvas ROC.

Se calcularon los índices de validez (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad positivo y negativo) para la prueba cutánea y la determinación de IgE específica.

Elección del punto de corte óptimo.

En la bibliografía se recogen diversas metodologías para la elección de un punto de corte óptimo a partir de una curva ROC (37):

1. El punto de la curva más cercano al ángulo superior izquierdo de la gráfica, aquel con sensibilidad y especificidad del 100%.
2. El punto con el valor mayor de la suma de sensibilidad y especificidad.
3. El punto en el que la sensibilidad y especificidad son iguales.
4. El punto que tiene un valor prefijado por el investigador de sensibilidad, especificidad o valor predictivo en función de las características de la prueba y de la enfermedad.

Otra propuesta para la elección del punto óptimo de decisión es elegir un punto de esa curva que maximice la función de utilidad. Ese punto óptimo es aquel en el que la pendiente de la curva satisface la siguiente ecuación:

$$R = C/B \times (1 - p[D] / p[D])$$

El primer miembro de la igualdad (R) es la pendiente de la curva ROC.

“p[D]” es la prevalencia (o probabilidad preprueba) de la enfermedad. “C” es el coste neto de tratar a los individuos sanos, y “B” es el beneficio neto de tratar a los individuos enfermos. El cociente C/B puede evaluarse en base a las “utilidades” (38) de cada una de las cuatro casillas de la tabla 2x2, es decir:

$$C/B = (U_{VN} - U_{FP}) / (U_{VP} - U_{FN})$$

- U_{VN} : utilidad de un verdadero negativo. La prueba cutánea da negativo y realmente el niño puede comer huevo, no es alérgico. Se realiza la provocación sin presentar ninguna reacción, se suspende la dieta y se permite que coma huevo.
- U_{FP} : utilidad de un falso positivo. La prueba cutánea da positivo y realmente podría comer huevo, no es alérgico. No hacemos la provocación, mantenemos la dieta sin

huevo hasta la próxima revisión.

- U_{VP} : utilidad de un verdadero positivo. La prueba cutánea da positivo y realmente el niño es alérgico. No realizó la provocación hasta la próxima revisión y mantiene la dieta sin huevo.
- U_{FN} : utilidad de un falso negativo. La prueba cutánea da negativo y realmente el niño es alérgico, no puede comer huevo. Le haríamos la provocación y el niño presentaría una reacción alérgica de mayor o menor gravedad, para finalmente seguir con la dieta sin huevo.

En la literatura se ha utilizado escasamente el cálculo del cociente C/B para la determinación del punto óptimo de decisión, y cuando se ha llevado a cabo ha sido mediante un estudio de costes-beneficios, o en base a la experiencia de los investigadores en dicha patología y sus costes. En la alergia al huevo, una parte importante de la decisión de diagnosticar la situación clínica real de alergia o tolerancia del niño depende de los padres. Por este motivo, en este trabajo se propuso un enfoque doblemente novedoso: por un lado contar con los pacientes (en este caso los padres de los niños alérgicos) para asignar valores a cada una de las posibles situaciones en las que podría encontrarse su hijo, y por otro lado, con esos valores calcular el cociente coste/beneficio para cada niño, y por lo tanto un punto de corte óptimo individualizado.

Para la determinación de las utilidades de cada una de estas cuatro situaciones se realizó una encuesta a padres de pacientes de niños alérgicos en seguimiento en la Consulta de Alergia Infantil del Hospital Ramón y Cajal. Se pidió la colaboración de padres que acudieron de forma consecutiva al Laboratorio de Alergia durante el año 2006, para la realización de pruebas cutáneas con alérgenos del huevo. Todos los niños estaban diagnosticados de alergia al huevo, llevaban un mínimo de 6 meses realizando dieta de evitación, y acudían en ese momento a una revisión rutinaria de su alergia alimentaria. En dicha encuesta se les solicitaba que asignaran la utilidad a cada una de estas situaciones, asignándolas un valor numérico del 0 al 10. Los padres rellenaron el formulario durante el tiempo de espera desde la realización de las PC a su lectura a los 15 minutos. Se recogieron de forma retrospectiva las siguientes variables acerca de la hª clínica de sus hijos: edad, sexo, dermatitis atópica, alergia a otros alimentos, otras patologías alérgicas, antecedentes de patología alérgica en familiares de primer grado, clínica tras la ingesta de huevo,

transgresiones durante el periodo en dieta de evitación, número de PO con huevo y los resultados de la PC y la IgE específica de esa revisión.

Se calculó un C/B ratio para cada paciente, mediante las puntuaciones asignadas por los padres.

Para el cálculo de la probabilidad preprueba de cada paciente se utilizaron los resultados de un estudio de pronóstico realizado por la Dra. Boyano y cols. en 1987 (12) , al ser el único estudio que realiza un análisis de supervivencia en niños alérgicos al huevo y al tratarse de una población similar a la de este trabajo. Los autores además encuentran que, aquellos niños que alcanzaron la tolerancia al final del periodo de seguimiento tenían al inicio de la enfermedad un CAP significativamente menor (clase 0 a 2) que los alérgicos persistentes. Mediante la curva de supervivencia de este estudio se calculó la probabilidad de persistencia de alergia para cada uno de los niños cuyos padres rellenaron la encuesta, según el tiempo de seguimiento de cada uno de ellos. A aquellos niños que habían presentado en el momento del diagnóstico un CAP a clara de clase 3 o mayor, se les incrementó la probabilidad de alergia persistente. También se tuvieron en cuenta las transgresiones dietéticas recientes tanto aquellas sintomáticas (probabilidad preprueba del 0,99) como las asintomáticas (probabilidad preprueba del 0,10). Se calculó el punto de corte correspondiente a cada pendiente calculada para cada paciente.

También se calcularon los puntos de corte según otras dos metodologías: maximizando la suma de sensibilidad y especificidad, y fijando un VPP del 90 y 95%.

Estudio de factores pronósticos de tolerancia.

Se compararon las muestras de pacientes alérgicos persistentes y tolerantes en cuanto a sexo, dermatitis atópica, alergia a otros alimentos, sensibilización a inhalantes y antecedentes familiares de atopia mediante la prueba Chi-Cuadrado y OR.

Se aceptó como nivel de significación un error alfa (p) < 0.05 en todos los contrastes.

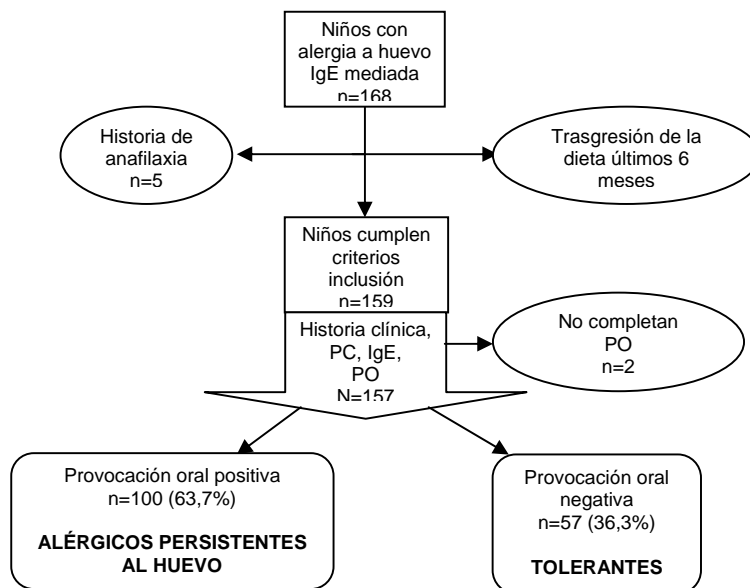
El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la versión 10 en inglés del programa SPSS.

4.-RESULTADOS

4.1.-Clasificación de los pacientes.

Se seleccionaron de forma consecutiva 168 niños diagnosticados de alergia al huevo mediada por IgE, en seguimiento en nuestras consultas, cuyos padres accedieron a la inclusión de su hijo en el estudio (Figura 1). Fueron excluidos 5 niños por presentar antecedente de anafilaxia tras la ingesta de huevo. Todos los pacientes excluidos por este motivo habían presentado una anafilaxia grado II con compromiso respiratorio tras la ingesta de huevo, y todos habían precisado la administración de adrenalina. Otros 4 niños fueron excluidos por haber presentado reacciones con la ingesta de huevo en los últimos 6 meses a pesar de las indicaciones de dieta de evitación. Un total de 159 niños llegaron a la prueba de tolerancia con huevo. En 2 de ellos fue imposible completar la prueba al rechazar persistentemente el huevo. Al no llegar a la dosis completa de huevo, se les indicó de nuevo dieta de evitación de huevo y revisión en 6 meses, según práctica clínica habitual.

Figura 1 Diagrama de flujo del presente estudio.



Todo el análisis se realizó con los 157 niños que completaron el estudio según el protocolo inicial. De ellos, 100 (63,7%) presentaron una prueba de tolerancia con huevo positiva. Este es el grupo de pacientes alérgicos o enfermos. En los 57 pacientes restantes (36,3%), se confirmó la tolerancia al huevo, al presentar una provocación negativa. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio reaccionó con alguna de las dosis de placebo.

4.2.-Características clínicas de los pacientes.

De los 157 niños incluidos, 96 eran varones (61%). El rango de edad estaba comprendido entre los 15 meses y 16 años, con una mediana de 2 años y medio.

En 63 de ellos (40%) la primera reacción con el huevo se presentó tras una primera ingesta de dicho alimento. La mediana de edad de ese primer episodio de reacción adversa con el huevo fue de 12 meses (mínimo y máximo de 9 y 24 meses respectivamente). La forma de preparación del huevo responsable de esa primera reacción fue mayoritariamente el huevo cocido (75,4%), incluyendo yema y clara. Siguen en frecuencia la tortilla francesa (17,4%), y por último el huevo crudo entero, generalmente añadido por las madres a los purés de los niños (7,2%).

La clínica más frecuente de esa primera reacción con la ingesta de huevo fue la cutánea, en 102 pacientes (86%), seguida en menor frecuencia de los síntomas digestivos (44 niños; 29,3%), y la clínica respiratoria (22 pacientes; 14,6%). La presentación clínica menos frecuentes fueron los síntomas respiratorios aislados. Señalar que la clínica respiratoria que presentaron estos pacientes fue en todos los casos síntomas de rinitis con o sin conjuntivitis, tos o combinación de todos pero sin otros datos de compromiso respiratorio según criterio de exclusión. Ninguno de los pacientes incluidos había presentado datos de inestabilidad cardiovascular tras la ingesta de huevo (la anafilaxia era un criterio de exclusión en el estudio).

En 40 de los pacientes, se recogieron antecedentes en la familia de atopia (25,5%). El antecedente familiar de atopia más frecuente fue la rinoconjuntivitis o asma extrínsecos por sensibilización a pólenes en uno o ambos padres (33 de los 40; 82,5%).

En cuanto a los antecedentes personales, tenían dermatitis atópica 103 (66,9%), rinoconjuntivitis y/o asma alérgico extrínseco por sensibilización a inhalantes 31 (19,7%) y asma bronquial no alérgico 35 (22,9%).

Presentaban alergia a otros alimentos aparte del huevo (confirmada mediante prueba cutánea, determinación de IgE específica y provocación oral en los casos en los fuera necesario) 96 de los pacientes (63,6%), siendo el alimento más frecuentemente implicado la leche en un total de 72 pacientes.

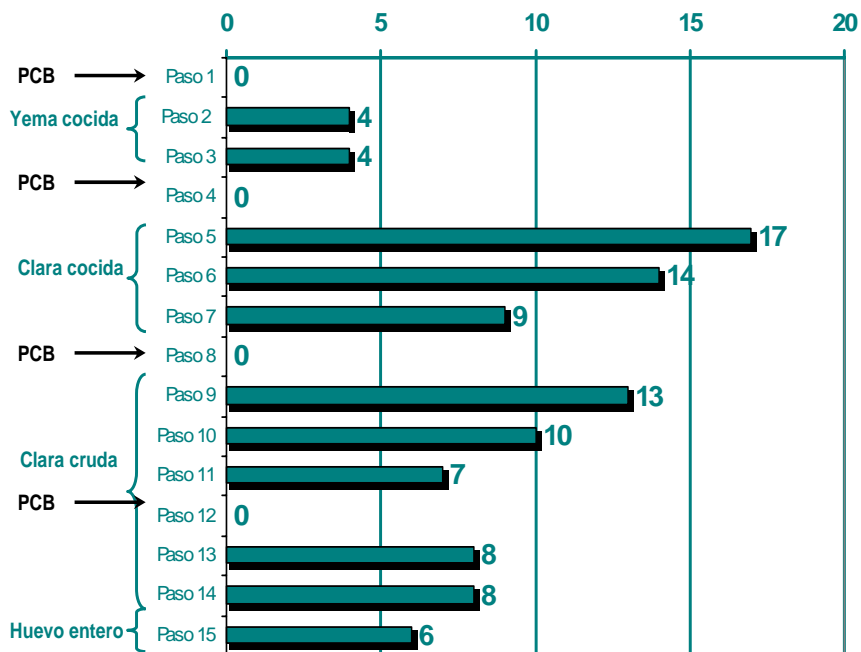
4.3.-Resultados de las pruebas diagnósticas.

Se consideró en todos los casos como resultado de la prueba cutánea la media del diámetro mayor y el diámetro ortogonal del habón resultante. Considerando como prueba cutánea positiva aquella en la que se obtiene un diámetro medio mayor o igual a 3mm, presentaron pruebas cutáneas positivas frente a alguno de los alergenos del huevo un total de 124 pacientes (el 78,9% de los 157). El alergeno que con mayor frecuencia resultó positivo en la prueba cutánea fue la clara (118 niños, 75,6%), seguido del OVM (73 niños, 46,5%). Considerando como positivo el valor de IgE específica mayor o igual a 0,35 KU/l, presentaron determinación de IgE específica positiva frente a alguno de los alergenos del huevo un total de 114 (el 79,7% del total de 143 niños en los que se realizó la determinación). El alergeno que con mayor frecuencia resultó positivo en la determinación de IgE específica fue de nuevo la clara (110 niños, 76,9% del total de niños en los que se realizó la determinación), seguida d la OVA (99 niños, 73,88% del total de niños en los que se realizó la determinación).

4.5.-Resultados de las provocaciones orales.

Del total de 157 niños provocados, la provocación resultó positiva en 100 (63,7%). La frecuencia de positivos entre la provocación con huevo cocido y con huevo crudo fue casi la misma. De los 100 niños con prueba de provocación positiva, 6 presentaron una reacción en el último paso de la provocación, tras la toma del huevo entero poco cocinado. La distribución de la positividad de la provocación en los distintos pasos se muestra en la figura 2.

Figura 2. Distribución de la positividad de la provocación oral en los distintos pasos.



La clínica más frecuente en las reacciones de las 100 provocaciones positivas fue la clínica cutánea, que presentaron 83 de los pacientes. El segundo lugar lo ocupan los síntomas digestivos (31 niños), y en tercero síntomas respiratorios (17 pacientes).

En aquellos niños que presentaron una reacción durante la provocación, la mediana del tiempo desde la última dosis hasta la aparición de los primeros síntomas fue de 15 minutos (mínimo de 5 y máximo de 180 minutos). El 98 % de los niños presentó la clínica en la primera hora tras la toma; sólo en 2 pacientes se inició la clínica posteriormente (a las 2 horas y a las 2 horas y media respectivamente).

4.6.-Diferencias entre alérgicos persistentes y no alérgicos.

Se compararon estas dos poblaciones de alérgicos persistentes y tolerantes en cuanto al sexo, al alimento responsable de la primera reacción (yema, clara cocida, huevo cocido entero, huevo crudo, tortilla), y a la clínica presentada en la primera reacción con huevo (cutánea, digestiva, respiratoria) sin encontrar diferencias. Los antecedentes familiares de atopia, los antecedentes personales de dermatitis atópica y el asma bronquial no alérgico, así como el antecedente de alergia a otros alimentos tampoco se distribuyeron de forma significativamente diferente en ambos grupos.

4.7.-Validez de las pruebas diagnósticas.

4.7.1.-Curvas ROC.

Se realizó un análisis mediante curvas ROC del rendimiento diagnóstico de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específicas. Las áreas bajo la curva para las distintas pruebas con cada uno de los alérgenos se muestran en las siguientes figuras y tablas.

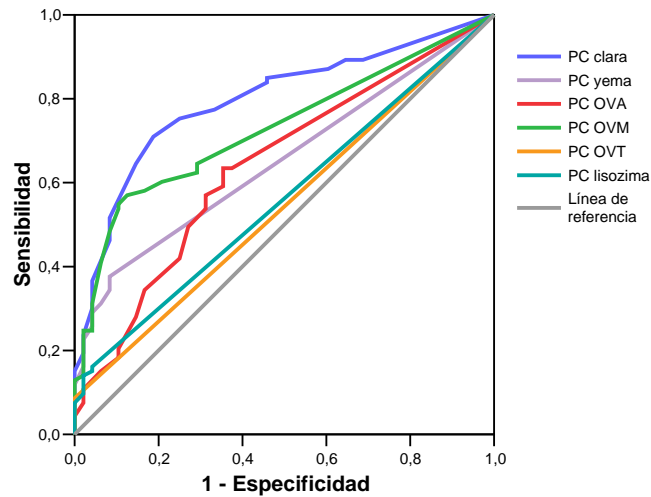


Figura 3. Curvas ROC de las pruebas cutáneas.

Tabla 1. Áreas bajo la curva de las pruebas

	Área	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
PC clara	,796	,038	,721	,871
PC yema	,652	,046	,562	,741
PC OVA	,641	,049	,546	,736
PC OVM	,729	,042	,647	,812
PC OVT	,543	,050	,445	,641
PC lisozima	,561	,049	,465	,658

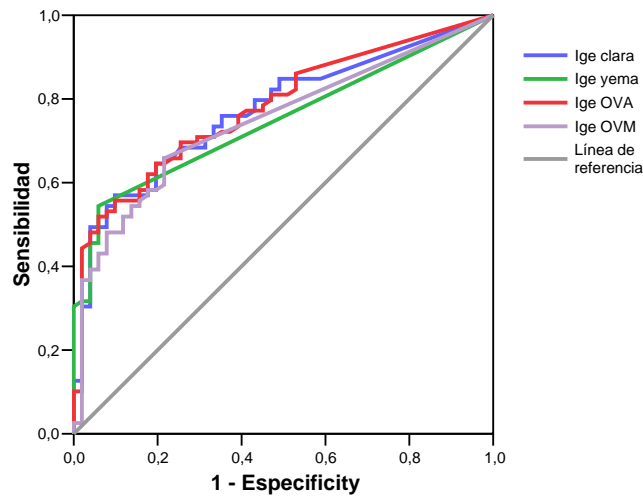


Figura 4. Curvas ROC de las determinaciones de IgE específica.

Tabla 2. Áreas bajo la curva de las determinaciones de IgE específicas.

	Área	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
IgE clara	,773	,041	,693	,852
IgE yema	,748	,042	,666	,830
IgE OVA	,779	,040	,701	,858
IgE OVM	,748	,043	,664	,832

Las pruebas que demostraron un menor rendimiento diagnóstico fueron las PC con OVT y lisozima (áreas inferiores a 0,6, no significativamente distintas de la línea de referencia diagonal), y a continuación las PC con yema y OVA (áreas inferiores a 0,7). El resto de los alérgenos en PC y todas las IgE específicas alcanzaron áreas superiores a 0,7, es decir, son pruebas con una buena capacidad discriminante. Globalmente, tanto en prueba cutánea como en IgE específica, la clara fue la fracción que demostró un mayor rendimiento diagnóstico.

4.7.2.-Índices de validez.

Para aquellas pruebas que mediante el análisis con curvas ROC dibujaron una curva con área superior a 0,7 (PC de clara y OVM e IgE específicas de los 4 alérgenos realizados) se calcularon los puntos óptimos de decisión. Se presentan varios puntos de corte:

- 1 los tradicionales 3mm y 0,35 KU/l
- 2 el punto de corte que garantiza un VPP del 90% y 95%

- 3 el punto óptimo calculado como aquel que maximiza la suma sensibilidad y especificidad

Los índices de validez (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, CP+, CP-) para todos estos puntos de corte se muestran a continuación en las tablas del Anexo 2.

Tabla 32. Puntos de decisión de la prueba cutánea con clara.

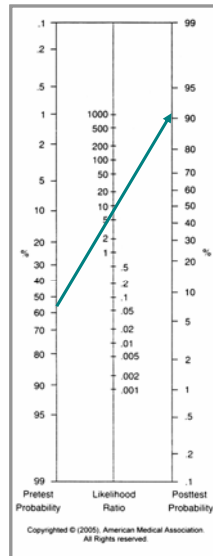
PC Clara	Decisión POD	Sen	Esp	VPP	VPN	CP+	CP-
3 mm	Clásico	86	42,9	72,9	63,2	1,5	0,33
5 mm	Maximiza suma de S y E	74	69,6	81,3	60	2,4	0,37
7 mm	VPP > 90%	48	92,9	92,3	50	6,7	0,56
9 mm	VPP > 95%	22	98,2	95,6	41,3	12,3	0,79

Tabla 34. Puntos de decisión de la determinación de IgE específica frente a clara.

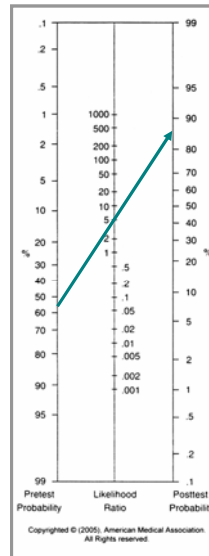
CAP Clara	Decisión POD	Sen	Esp	VPP	VPN	CP+	CP-
0,35KU/l	Clásico	86,7	39,6	70,9	63,6	1,4	0,34
1,3 KU/l	Maximiza suma de S y E	57,8	88,7	89,7	55,3	5,1	0,48
1,5 KU/l	VPP > 90%	52,2	90,6	90,4	52,7	5,5	0,53
25 KU/l	VPP > 95%	4,4	100	100	38,1	-	0,96

Señalar que los puntos de corte de 7 mm de la prueba cutánea con clara y 1,3 KU/l de la IgE específica frente a clara, presentaron unos cocientes de probabilidad positivos altamente informativos. La utilidad de estos cocientes de probabilidad se visualiza más claramente mediante el nomograma de Fagan. Como ejemplo, un niño de diagnosticado de alergia del huevo hace 5 años, su probabilidad de alergia persistente sería del 56% (12). Si en una revisión se le realiza una prueba cutánea con clara y el resultado es mayor o igual a 7 mm, la probabilidad de seguir siendo alérgico superaría el 90%, con lo que se evitaría la realización de una provocación oral en este paciente, y se mantendría con su dieta hasta la próxima revisión:

PC clara 7 mm



IgE clara 1,3KU/l



Elección del punto de corte mediante el cociente C/B.

Se pidió la colaboración de un total de 20 padres que acudieron de forma consecutiva al Laboratorio de Alergia durante el mes de diciembre de 2006 para la realización de pruebas cutáneas con alérgenos del huevo. Todos los niños estaban diagnosticados de alergia al huevo mediada por IgE, llevaban un mínimo de 6 meses realizando dieta de evitación, y acudían en ese momento a una revisión rutinaria de su alergia alimentaria. Eran niños similares en todas sus características a los pacientes incluidos en el estudio.

Las probabilidades preprueba calculadas mediante la curva de supervivencia del estudio de Boyano (12), según el tiempo de seguimiento. A aquellos niños que habían presentado en el momento del diagnóstico un CAP a clara de clase 3 o mayor, se les incrementó la probabilidad de alergia persistente en 0,1 si el CAP era clase 3, 0,2 para CAP clase 4, 0,3 para CAP clase 5 y 0,4 para CAP clase 6. Por último, tres de los niños habían presentado transgresiones con huevo en los últimos 6 meses (2 de ellos sintomáticas y otro asintomática), información que se tuvo en cuenta también para modificar dicha probabilidad. Las probabilidades preprueba, los cocientes C/B, las pendientes y los puntos de corte calculados para cada paciente se muestran en la tabla del Anexo 3. Se identificaron varios grupos de pacientes en función de los C/B ratios calculados a partir de las encuestas:

- 1 **C/B entre 0 y 1:** 4 niños, aquellos pacientes cuyos padres han dado mayor puntuación al denominador que al numerador, es decir: $U_{VP}-U_{FN} > U_{VN}-U_{FP}$, consideran el

beneficio neto de tratar a los enfermos mayor que el coste neto de tratar a los sanos, en este caso, para ellos el beneficio neto de indicar dieta sin huevo a los alérgicos persistentes es mayor que el coste neto de pautar una dieta sin huevo a los tolerantes. Se podrían denominar “padres con aversión al riesgo”. En este grupo de pacientes, los puntos de corte que se calculan a través de estas utilidades son inferiores a los clásicos 3mm para la PC y 0,35 KU/l para el CAP, es decir los padres de estos pacientes podrían ser definidos como “conservadores”, siendo partidarios de la PO sólo con una PC menor de 3mm o CAP menor de 0,35KU/l.

- 2 $C/B = 1$: 3 niños, aquellos pacientes cuyos padres han dado igual puntuación al denominador que al numerador, es decir: $U_{VP}-U_{FN} = U_{VN}-U_{FP}$, consideran el beneficio neto de tratar a los enfermos igual que el coste neto de tratar a los sanos, en este caso, para ellos el beneficio neto de indicar dieta sin huevo a los alérgicos persistentes es igual que el coste neto de pautar una dieta sin huevo a los tolerantes. A estos padres les resulta indiferente que el error diagnóstico se produzca en un sentido o en otro.
- 3 $C/B > 1$: 5 niños, aquellos pacientes cuyos padres han dado mayor puntuación al numerador que al denominador, es decir: $U_{VN}-U_{FP} > U_{VP}-U_{FN}$, consideran el coste neto de tratar a los sanos mayor que el beneficio neto de tratar a los enfermos, en este caso, para ellos el coste neto de indicar dieta sin huevo a los tolerantes es mayor que el beneficio neto de mantener con dieta de evitación a los alérgicos. Se trata de “padres con propensión al riesgo”. En general los puntos de corte calculados para este grupo son mayores que los de los grupos anteriores, si bien en cuatro de los pacientes estos puntos están cerca de los 3mm y 0,35 KU/l.
- 4 $C/B = \infty$: 5 niños, aquellos pacientes en los que como resultado de la encuesta realizada, el denominador ha sido 0, es decir: $U_{VP} = U_{FN}$. Estos padres consideran el coste neto de tratar a los sanos “infinitamente” mayor que el beneficio neto de tratar a los enfermos, en este caso, para ellos el coste neto de indicar dieta sin huevo a los tolerantes es “infinitamente” mayor que el beneficio neto de mantener con dieta de evitación a los alérgicos ($U_{VN}-U_{FP} > > > U_{VP}-U_{FN}$). Se trata de padres que podríamos denominar “con elevada propensión al riesgo”. Prefieren comprobar siempre la tolerancia o persistencia de alergia mediante la provocación oral, independientemente de cual sea el resultado de las pruebas.

- 5 C/B < 0: en tres casos se obtuvo un C/B negativo, debido a un denominador negativo: tres padres asignaron una puntuación mayor al FN que al VP, $U_{FN} > U_{VP}$. La única explicación a este hecho sería posiblemente que estos padres no entendieron correctamente la valoración que se les pedía, demostrando que la aplicación de este tipo de encuestas a los padres o pacientes puede ser complicada, dificultando así alcanzar conclusiones útiles.

La edad, el tiempo de seguimiento, los síntomas, la dermatitis atópica y los antecedentes familiares de atopia se distribuyeron por igual en todos los grupos.

Dentro del grupo de los 5 niños con "C/B infinito", 4 (80%) tenían otras patologías alérgicas (alergia a otros alimentos o patología respiratoria alérgica), frente al resto de los grupos (6 niños de 17; 35,3%).

5.-DISCUSIÓN.

Una vez alcanzado el diagnóstico de alergia al huevo, y hasta el momento de su resolución, el único tratamiento disponible y eficaz es evitar estrictamente la ingesta del alimento en todas sus formas y derivados. La dieta de evitación de este alimento resulta especialmente problemática en los niños, dada la importancia nutricional del mismo, y su ubicuidad. Esta difícil situación se prolonga en el tiempo hasta que se alcanza la tolerancia. Sería deseable conocer con total certeza el momento en el que se produce ese paso de alérgico a tolerante, sin prolongar de forma innecesaria las restricciones dietéticas. Dados los riesgos y dificultades de la provocación oral, la prueba cutánea y la determinación de IgE específica podrían desempeñar un papel fundamental en el manejo de esta patología. Un alto rendimiento diagnóstico de estas pruebas en los niños alérgicos al huevo en evolución, facilitaría de forma considerable el manejo diagnóstico y terapéutico en el seguimiento de esta población.

La calidad de los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas publicados es, en general, pobre (39), comparada con la calidad de los estudios de eficacia (ensayos clínicos). Existe una gran variabilidad en el diseño de los estudios de diagnóstico y muchos de ellos incluyen sesgos potenciales que afectan a su validez y utilidad, y hay también falta de uniformidad en la propia descripción del proceso y sus resultados. Esta problemática no es ajena a los estudios de evaluación de la prueba cutánea y la determinación de IgE específica en alergia al huevo. Las diferencias en los pacientes incluidos en cada estudio (edad, proporción de dermatitis atópica, tipo de reacciones tras la toma de huevo,...), las diferencias en el patrón oro (mayoritariamente PO), y las diferencias en la metodología para la selección del punto de corte hacen muy difícil comparar los resultados de los estudios hasta ahora publicados, así como alcanzar conclusiones definitivas.

Además de los importantes problemas metodológicos de los que adolecen los estudios de diagnóstico en alergia al huevo, hay que tener en cuenta que la mayoría evalúan el rendimiento de la prueba cutánea o la determinación de anticuerpos IgE específicos en el momento del diagnóstico inicial, no su rendimiento en el diagnóstico de tolerancia versus alergia persistente a lo largo de su seguimiento. Sólo uno de estos trabajos evalúa la utilidad de la IgE específica frente a clara en la predicción de la tolerancia en el seguimiento de 40 niños alérgicos al huevo sin DA y sin una metodología doble ciego (165). No existen

estudios que evalúen la utilidad de la determinación de IgE específica frente a los otros alérgenos del huevo, ni de la utilidad de la PC en esta población.

El objetivo principal de este estudio ha sido conocer la validez de las pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos IgE específicos frente a todos los alérgenos del huevo para el diagnóstico de tolerancia, en todo el espectro de niños alérgicos a proteínas de huevo en seguimiento.

Consideraciones en cuanto a la población seleccionada y la metodología empleada.

En cuanto a la población seleccionada en este trabajo, se incluyeron niños alérgicos al huevo con al menos 6 meses de dieta de evitación, dato fundamental para garantizar que se trataba de niños alérgicos al huevo en seguimiento. Tradicionalmente en los estudios de evaluación del rendimiento de la prueba cutánea y la IgE, se han incluido tanto pacientes en el momento del diagnóstico inicial como en seguimiento (20-32).

También se ha tenido un especial cuidado de incluir sólo pacientes con reacciones inmediatas tras la ingesta de huevo (en las primeras 2 horas tras su toma), reacciones típicamente de mecanismo IgE, precisamente aquellas reacciones para cuyo diagnóstico están diseñadas estas dos pruebas. Con frecuencia en la literatura previa se incluyen reacciones tanto inmediatas como tardías (mediadas por otros mecanismos), reacciones en las que el rendimiento de las pruebas cutáneas e IgE específica es cuando menos dudoso.

Se consideraron criterios de exclusión las contraindicaciones para la realización de una provocación: historia de anafilaxia tras la ingesta de huevo (dada la potencial gravedad de las reacciones que podrían presentar estos niños en la provocación), enfermedad grave concomitante, o contraindicación para la administración de adrenalina. Un total de 5 niños fueron excluidos por presentar historia de anafilaxia con la toma de este alimento. Excluir aquellos niños con clínica de anafilaxia podría conllevar el peligro de no reclutar al grupo de pacientes del espectro más grave de la enfermedad. Si bien, el escaso número de pacientes excluidos por esta causa, y la ausencia de diferencias llamativas en sus características clínicas, así como en los resultados de las PC ni el CAP con respecto a los pacientes incluidos, hace que su inclusión tanto si hubieran resultado pacientes con alergia persistente como pacientes tolerantes, no hubiera cambiado de forma sustancial los resultados del mismo, como se demuestra en la siguiente tabla.

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de la PC con clara (3mm) y CAP a clara (0,35 KU/l) incluyendo los cinco pacientes con historia de anafilaxia tras la toma de huevo.

	PC clara 3 mm			IgE clara 0,35 KU/l		
	Excluidos	Los cinco PO +	Los cinco PO -	Excluidos	Los cinco PO +	Los cinco PO -
Sensibilidad (%)	86	86,7	86	86,7	87,4	86,7
Especificidad (%)	42,9	42,9	39,3	39,6	39,6	36,2

La provocación oral doble ciego controlada con placebo se acepta como la prueba patrón oro en el diagnóstico de las reacciones adversas a alimentos (40-42). En este estudio se ha hecho un esfuerzo por utilizar la metodología doble ciego controlada con placebo, como la metodología más indicada para los estudios de validez de pruebas diagnósticas. Revisando la literatura, sólo en uno de los estudios se opta por la realización de las provocaciones doble ciego controladas con placebo en todos los pacientes (27). Con mucha frecuencia se realizan provocaciones abiertas (22-31), combinación de provocaciones doble ciego controladas con placebo y provocaciones abiertas, reservando esta últimas para los niños menores de 1 año con historia clínica de reacciones inmediatas altamente sugestivas de alergia mediada por IgE (23, 32)

En otras ocasiones la PO no se realiza a todos los pacientes, clasificando directamente como alérgicos a algunos pacientes que cumplen una serie de criterios (24, 28, 29). La calidad metodológica del estudio, y en consecuencia la validez de los resultados del mismo, puede verse dañada al incluir entre esos criterios la positividad de las pruebas que precisamente se están evaluando, al cometer uno de los sesgos más importantes en los estudios de diagnóstico: la realización del patrón oro de forma diferente en aquellos pacientes con pruebas con resultado positivo y resultado negativo (28,29).

Resultados del estudio de validez de pruebas diagnósticas.

Destacar que en este trabajo se han evaluado todas las fracciones del huevo, hecho nada frecuente en la bibliografía, ya que sólo un trabajo ha evaluado la utilidad de la clara, la yema, la OVA y el OVM (28). La prueba cutánea con OVT y lisozima han demostrado ser escasamente discriminantes en la predicción de tolerancia en esta población de niños en seguimiento, por lo que debería desestimarse su uso de forma rutinaria en el seguimiento de

niños alérgicos al huevo. La utilidad de la prueba cutánea con yema y OVA ha sido muy limitada. Globalmente, la clara demostró ser la fracción con un mayor rendimiento en la PC y en CAP, hecho que confirma los hallazgos de dicho estudio previo que evaluó varias fracciones (28).

Sólo hay un estudio publicado que evalúa la utilidad de la determinación de anticuerpos IgE específicos en niños con alergia al huevo mediada por IgE en seguimiento, en el diagnóstico de tolerancia (26). El resto de autores, evalúan la validez de esta prueba en el momento del diagnóstico inicial de esta patología (20-25, 27-32). Este hecho dificulta enormemente la comparación de los resultados de este trabajo con los estudios previos. En cuanto a este único estudio en niños alérgicos al huevo en seguimiento, los autores no especifican la metodología utilizada para el cálculo de los puntos óptimos de decisión de 0,70 KU/I y 1,20 KU/I (Tabla 5). Si bien los índices para el punto de corte de 0,35KU/I de la IgE específica frente a clara son similares a los obtenidos en este trabajo, encontrándose dentro del mismo rango:

	Punto de corte IgE clara	Decisión de POD	Sen%	Esp%	VPP%	VPN%	CP+	CP-
Presente estudio	0,35 KU/I	Clásico	86,7	39,6	70,9	63,6	1,4	0,34
	1,3 KU/I	Maximiza suma de S y E	57,8	88,7	89,7	55,3	5,1	0,48
Crespo *	0,35 KU/I	Nivel de detección de la técnica	72	66	78	58	2,16	0,42

Cálculo del punto óptimo de corte mediante el cociente C/B.

Al diseñar esta parte del estudio se pensó que tal vez los niños de más edad, con más tiempo de evolución, serían más partidarios de la PO, pero dicha tendencia no se demostró al distribuirse estas dos variables por igual en todos los grupos.

Cabría pensar que aquellos padres de pacientes que hubieran presentado reacciones más graves con la ingesta de huevo se mostrarán más reticentes a la realización de una provocación, sin embargo la gravedad de la clínica se distribuyó también uniformemente en los distintos grupos. Este hecho posiblemente se deba a la distinta percepción de “gravedad” entre médicos y padres: para el especialista datos de gravedad son la afectación de otros órganos distintos de la piel, y fundamentalmente la afectación respiratoria, y para

los padres una afectación cutánea extensa, con un llamativo AE facial acompañante, puede ser tan alarmante o más que un vómito o la aparición de tos.

Dentro del grupo de los 5 niños con "C/B infinito", 4 (80%) tenían otras patologías alérgicas (alergia a otros alimentos o patologías respiratoria alérgica), frente al resto de los grupos (6 niños de 17; 35,3%). Posiblemente los padres de los niños que asocian varias patologías alérgicas, tienen más deseos de conseguir que su hijo supera alguna de esas patologías, mostrándose siempre partidarios de la prueba que de forma definitiva confirma la tolerancia, la provocación oral, independientemente del resultado de las pruebas cutáneas o IgE específica.

La utilización de este tipo de encuestas a padres de niños alérgicos, para la asignación de utilidades para el cálculo del punto óptimo de decisión, resultó complicada en algunos casos, invalidando los resultados de la misma (tres casos con C/B negativos). No se han podido establecer perfiles en función de las características clínicas de los pacientes (edad, tiempo de evolución, dermatitis atópica, antecedentes familiares), por lo que posiblemente resulte más útil la aplicación de este tipo de herramientas de forma individualizada para el cálculo de un punto óptimo de corte para un paciente concreto.

Este es el primer estudio que evalúa la utilidad de la prueba cutánea y la determinación de anticuerpos IgE específicos frente a todos los alérgenos del huevo, en el diagnóstico de tolerancia en niños con alergia al huevo mediada por IgE en seguimiento, tras un periodo mínimo de 6 meses cumpliendo una dieta de evitación estricta sin huevo y derivados. Este trabajo demuestra que las pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos IgE específicos son útiles en el diagnóstico de alergia persistente en el seguimiento de los niños alérgicos al huevo. La dificultad radica en la selección de los puntos de corte para indicar la conveniencia de la provocación oral, puntos que cambian en función del criterio metodológico elegido para su cálculo. Sería preciso unificar los criterios y seleccionar una metodología común para el cálculo del punto de corte para una prueba. En el caso de la alergia al huevo, varios autores fijan un valor predictivo positivo que consideran aceptable para calcular el punto óptimo de decisión. Los valores predictivos dependen de la prevalencia, lo cual hace imposible la aplicación de los resultados a poblaciones que no tengan la misma frecuencia de enfermedad que la del estudio. Este problema no lo

presentan los cocientes de probabilidad. Estos índices tienen dos ventajas fundamentales: no dependen de la prevalencia, por lo tanto son aplicables a poblaciones con distintas frecuencias de enfermos, y permiten una aplicación individualizada a cada paciente a partir de su probabilidad preprueba de enfermedad. En nuestra opinión, los cocientes de probabilidad son herramientas útiles en esta complicada decisión de puntos de corte.

ANEXO 1. BIBLIOGRAFIA.

1. Burks AW. The human body and the different reactions to food that may occur. *Allergy* 1995; 50(20 Suppl): 6-7.
2. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987; 7:683-8.
3. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 ;103 :1173-9.
4. Kemeny DM, Prince JF, Richardson V, Richards D, Lessof MH. The IgE and IgG subclass antibody response to food in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 920-9.
5. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr. Alergy Inmunol*. 1995; 6: 3943.
6. Weiler JM. Anaphylaxis in the general population: A frequent and occasionally fatal disorder that is underrecognized. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 1): 271.
7. Marguet C, Couderc L, Blanc T, Amar R, Leloet C, Feray D, Mallet E. Anaphylaxis in children and adolescents: apropos of 44 patients aged 2 months to 15 years. *Arch Pediatr* 1999; 6 Suppl 1: 72S-78S.
8. Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1264-1270.
9. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
10. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin and Experimental Allergy* 2000; 30: 1144-1150.
11. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982; 57: 649-52.
12. Boyano MT, Martín M, Pascual C, Ojeda JA. Alergia a alimentos en el niño.II. Factores pronósticos y evolución a largo plazo. *An Esp Pediatr* 1987; 26: 241-5.

13. Bidat E. Food allergy in children. *Arch Pediatr*. 2006 Oct;13(10):1349-53.
14. Comité de reacciones adversas a alimentos. SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos (Artículo especial). *Alergol Inmunol Clín* 1999; 14: 50-62.
15. Bock S, Buckley J, Holst A, May C. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy* 1978; 8: 559-64.
16. Rosen J, Selcow J, 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.
17. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 718-26.
18. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods- position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
19. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000 Nov;30(11):1540-6.
20. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Oct;100(4):444-51.
21. Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestre L, Oggero R, Mussa GC. 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 (10): 1515-9.
22. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):556-62.
23. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K,
24. Noma T, Yoshizawa I, Aoki K, Sugawara Y, Odajima H, Kabasawa Y, Matsui T, Yata J, Yamaguchi K, Mukouyama T, Baba M. Correlation between antigen-specific IL-2

- response test and provocation test for egg allergy in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1998 Sep;28(9):1120-30.
25. Giusti F, Seidenari S. Patch testing with egg represents a useful integration to diagnosis of egg allergy in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2005 Mar-Apr;22(2):109-11.
 26. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Martin Esteban M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc*. 1994 Mar-Apr;15(2):73-6.
 27. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jan;29(1):91-6.
 28. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001 Sep;31(9):1464-9.
 29. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May;107(5):891-6.
 30. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 196-201.
 31. Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Oct;15(5):428-34.
 32. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege 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: 268-73.
 33. Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Harcourt. 2ª ed. 2000.
 34. Malling HJ. Methods of skin tests. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48: 55-6.

35. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Dec;82 (6):986-97.
36. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391-7.
37. Cantor SB, Sun CC, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, Follen M. A comparison of C/B ratios from studies using receiver operating characteristic curve analysis. *J Clin Epidemiol.* 1999 Sep;52(9):885-92.
38. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KL *Medical Decision Making.* Boston: Butterworths; 1988.
39. Abaira V. Sesgos en los estudios sobre pruebas diagnósticas. *SEMERGEN* 2006;32(1):24-6
40. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Nov; 114(5):1164-8.
41. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
42. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-9.

ANEXO 2. INDICES DE VALIDEZ.

Puntos de decisión de la prueba cutánea con ovomucoide.

PC OVM	Decisión POD	Sen	Esp	VPP	VPN	CP+	CP-
3 mm	Clásico	59	74,1	80,8	49,4	2,3	0,55
5 mm	Maximiza suma de S y E	52	87	88	49,5	4	0,55
6 mm	VPP > 90%	46	92,6	92	48,1	6,2	0,58
8 mm	VPP > 95%	23	98,1	95,8	40,7	12,4	0,78

Puntos de decisión de la determinación de IgE específica frente a yema.

CAP Yema	Decisión POD	Sen	Esp	VPP	VPN	CP+	CP-
0,35KU/l	Clásico, Maximiza suma de S y E y VPP > 90%	55,4	92,3	92	56,5	7,2	0,48
1 KU/l	VPP > 95%	26,5	98,1	95,6	45,5	13,8	0,75

Puntos de decisión de la determinación de IgE específica frente a ovoalbúmina.

CAP OVA	Decisión POD	Sen	Esp	VPP	VPN	CP+	CP-
0,35KU/l	Clásico	86,7	47,1	72,7	68,6	1,6	0,28
1,3 KU/l	Maximiza suma de S y E y VPP > 90%	55,4	90,2	90,2	55,4	5,6	0,49
2 KU/l	VPP > 95%	49,4	96,1	95,3	53,8	12,6	0,53

Puntos de decisión de la determinación de IgE específica frente a ovomucoide.

CAP OVM	Decisión POD	Sen	Esp	VPP	VPN	CP+	CP-
----------------	---------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

0,35KU/I	Clásico	65,5	78,4	83,8	57,1	3	0,44
1 KU/I	Maximiza suma de S y E y VPP > 90%	41,4	94,1	92,3	48,5	7	0,62
2 KU/I	VPP > 95%	28,7	98	96,1	44,6	14,6	0,73

ANEXO 3. Cálculo del punto óptimo de decisión mediante el cociente C/B.

Nº orden	VN	FP	FN	VP	C/B	p [D]	R	ODP PC clara	ODP CAP clara
1	10	4	0	0	0,6	0,98	0,01	0,5	0,35
2	10	5	10	10	0,71	0,99	0,007	0,5	0,35
4	10	7	7	7	0,3	0,92	0,02	0,5	0,35
19	10	8	0	0	0,2	0,66	0,10	0,5	0,35
8	7	2	10	10	1	0,77	0,30	0,5	0,35
9	10	5	5	5	1	0,98	0,02	0,5	0,35
12	10	8	8	8	1	0,87	0,15	0,5	0,35
6	10	5	4	4	1,66	0,68	0,78	1,5	0,37
10	10	3	5	5	1,16	0,1	10,5	10	-
14	10	5	3	3	1,25	0,62	0,77	1,5	0,35
15	10	1	2	2	9	0,98	0,18	0,5	0,35
20	10	5	6	6	1,66	0,68	0,78	1,5	0,37
5	10	3	5	5	∞	0,96	∞	>10	-
13	10	10	7	7	∞	0,99	∞	>10	-
16	10	0	7	7	∞	0,9	∞	>10	-
17	10	5	5	5	∞	0,72	∞	>10	-
18	10	5	10	10	∞	0,75	∞	>10	-
3	8	4	0	0	-4	0,98	-0,08	-	-
7	10	0	0	0	-2,5	0,68	-1,18	-	-
11	10	0	5	5	-2,5	0,81	-0,59	-	-

