



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Utilidad del estudio inmunológico para
predecir la tolerancia a huevo horneado en
pacientes alérgicos a dicho alimento**

Alumno: Álvarez González, Patricia

Tutor: González de Dios, Francisco Javier

Curso: 2016/2017.

1. ASPECTOS PRELIMINARES

1.1. Resumen / Palabras clave.

Introducción. Clásicamente se ha manejado la alergia al huevo mediante medidas estrictas de evitación del alimento e indicaciones claras de actuación en caso de ingesta accidental. No obstante, en los últimos años, se ha ido demostrando que la mayoría de los niños alérgicos a huevo pueden tolerar formas de huevo horneado o muy calentado.

Objetivos. Principal: evaluar las características inmunológicas de los pacientes alérgicos a huevo capaces de incorporar formas horneadas en su dieta, tratando de detectar posibles predictores de la tolerancia al huevo horneado con el fin de para poder ofrecer un tratamiento más personalizado de la alergia alimentaria. Secundarios: evaluar las características clínicas basales de los pacientes alérgicos a huevo capaces de incorporar formas horneadas en su dieta, tratando de detectar posibles predictores de la tolerancia al huevo horneado, describir los cambios inmunológicos detectados a lo largo del seguimiento en aquellos pacientes que han superado la prueba de provocación oral controlada a huevo horneado y, por tanto, lo han incluido en su dieta, describir las reacciones adversas durante las pruebas de provocación y durante el consumo de huevo horneado en su domicilio, determinar el tiempo total de adquisición de tolerancia completa en ambos grupos (tolerantes e intolerantes a huevo horneado) y comprobar si la introducción de huevo horneado acelera dicha la tolerancia.

Material y Métodos. Estudio prospectivo observacional analítico, con muestreo consecutivo. Se recogerán, durante el periodo de reclutamiento, los datos inmunológicos basales (IgE específica a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomuoide y resultado de los prick-test frente a esas mismas proteínas) de aquellos niños diagnosticados de alergia alimentaria a huevo IgE mediada para intentar correlacionarlos con la tolerancia a huevo horneado (resultado positivo o negativo de una prueba de provocación a huevo horneado).

Resultados: no existen por el momento resultados preliminares.

Palabras clave: alergia a huevo, huevo horneado, huevo calentado, alergia alimentaria, prueba de provocación oral, cambios inmunológicos.

1.2. Abstract / Keywords.

Introduction. Classically, egg allergy has been managed through strict food avoidance measures and clear indications in case of accidental ingestion. However, in recent years, it has been shown that most egg allergic children can tolerate forms of baked or heated eggs.

Objectives. Principal: to evaluate the immunological characteristics of egg allergic patients who are able to incorporate baked forms into their diet, trying to detect possible predictors of baking egg tolerance. Secondary: to evaluate the baseline clinical characteristics of egg allergic patients who are able to incorporate baked forms into their diet, trying to detect possible predictors of baked egg tolerance; to describe immunological changes detected during follow-up in those patients who have passed the oral food challenge to baked egg and therefore have included it in their diet; to describe the adverse reactions during the oral food challenge and during the consumption of baked egg in their home; to determine the total time of acquisition of full tolerance in both groups (tolerant and intolerant to baked egg) and check if the introduction of baked egg accelerates resolution of egg allergy.

Material and methods. Analytical observational prospective study, with consecutive sampling. During the recruitment period, the baseline immunological data (specific IgE to egg white, ovalbumin and ovomucoid and result of prick tests against those same proteins) will be collected from those children diagnosed with egg allergy to try correlate them with bake egg tolerance (positive or negative result of a baked egg challenge).

Results: preliminary results do not exist at the moment.

Key words: Egg Hypersensitivity, baked egg; heated egg, food allergy, oral food challenge, immunological changes.

ÍNDICE

1. ASPECTOS PRELIMINARES	
1.1. Resumen / Palabras clave.	Página 3
1.2. Abstract / Keywords.	Página 4
2. CUERPO	
2.1. Introducción / Estado actual de la cuestión.	Página 7
2.2. Hipótesis.	Página 11
2.3. Objetivos.	Página 11
2.4. Metodología.	
2.4.1. Diseño del estudio.	Página 12
2.4.2. Sujetos.	Página 13
2.4.3. Tamaño muestral.	Página 14
2.4.4. Variables.	Página 15
2.4.5. Recogida de variables.	Página 16
2.4.6. Análisis de datos.	Página 16
2.4.7. Dificultades y limitaciones.	Página 18
2.5. Plan de trabajo.	Página 18
2.6. Aspectos éticos.	Página 19
2.7. Aplicabilidad y utilidad de resultados.	Página 19
2.8. Presupuesto.	Página 20
3. RESULTADOS PROVISIONALES	Página 20
4. BIBLIOGRAFÍA	Página 21
5. ANEXOS	Página 23

2. CUERPO

2.1. Introducción / Estado actual de la cuestión.

La alergia alimentaria es un problema común y en aumento en los últimos años que afecta principalmente a la población pediátrica. En Europa, al menos el 25% de los niños convive con alguna enfermedad alérgica, y la alergia alimentaria afecta al 4-6% de la población en edad escolar, muchos de ellos alérgicos a más de un alimento ⁽¹⁾. En las últimas décadas estamos asistiendo a un aumento en la prevalencia de trastornos alérgicos, entre ellos la alergia alimentaria, así como de un aumento en la severidad de las reacciones adversas secundarias ^(1, 2).

En Europa, los alimentos más implicados en las reacciones adversas que ocurren durante la infancia son la leche de vaca, el huevo, los frutos secos, el pescado y el marisco ⁽³⁾. La alergia a la leche de vaca y el huevo es más común en niños en etapas preescolares mientras que la alergia a los frutos secos, pescados y mariscos lo es en etapas más tardías.

Concretamente, la alergia alimentaria al huevo afecta aproximadamente a un 2.5% de la población, en su mayoría población pediátrica ^(3, 4), y es necesario tenerla en cuenta no solo por el impacto sobre la salud del paciente, sino también por el descenso en la calidad de vida y el impacto emocional que supone para él y su familia, relacionado muchas veces con la asociación a otras enfermedades atópicas ⁽⁵⁾. El diagnóstico de alergia alimentaria a edades tempranas hace que los padres adquieran muy pronto la responsabilidad de garantizar la seguridad de su hijo, lo que puede alterar el equilibrio entre seguridad y autonomía, por ello la calidad de vida reportada por padres de niños con alergia alimentaria es inferior a la reportada por padres de niños sin patología alérgica, siendo las madres, y no los padres, las que presentan mayores tasas de estrés y ansiedad ⁽⁶⁾.

Dada la implicación psicosocial que supone la alergia alimentaria, debemos ser escrupulosos con el diagnóstico. Según las recomendaciones del Comité de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica, el diagnóstico debe basarse en tres pilares fundamentales: en primer lugar, debe existir historia previa sugestiva de reacción adversa tras ingesta de

huevo. Por otro lado, debemos comprobar la sensibilización al alimento mediante pruebas alérgicas, que han de ser positivas (detección de IgE específica en sangre del paciente, que puede ser frente a clara de huevo o a cualquiera de sus proteínas, las más frecuentes la ovoalbúmina y el ovomucoide y/o detección de IgE específica en pruebas cutáneas o prick-test, también frente a clara de huevo o cualquiera de sus proteínas). Por último, para casos concretos en los que ni la historia clínica ni la determinación del estudio alergo-inmunológico resulten concluyentes, deben realizarse pruebas de provocación oral controlada al alimento implicado, en este caso el huevo, que se consideraría el gold standard para la confirmación del diagnóstico ⁽⁷⁾.

Clásicamente se ha manejado la alergia a huevo mediante medidas estrictas de evitación del alimento hasta la resolución espontánea de la alergia ⁽⁷⁾ que suele suceder en edad escolar, en más de la mitad de los casos antes de los 14 años ⁽⁸⁾, recibiendo instrucciones claras para actuar en caso de reacción adversa por ingesta accidental. Mantener una dieta estricta de evitación no es fácil, y las transgresiones son relativamente frecuentes y pueden llegar a ser graves, en la mayoría de los casos en el contexto de situaciones normales de la vida cotidiana. Esto supone un trastorno tanto para el niño como para la familia, que deberá modificar su rutina diaria en función de la nueva situación que se plantea, lo que podría afectar, como ya hemos comentado, a la calidad de vida global del núcleo familiar. Muchos padres limitan sus actividades sociales fuera del domicilio por el estrés que les supone enfrentarse a situaciones y escenarios no controlados, por la ubicuidad del alérgeno en muchos alimentos y por la falta de conocimiento que del tema presenta el resto de la población, lo que consideran un factor de riesgo de reacción adversa en sus hijos ⁽⁶⁾.

No obstante, en los últimos años se ha ido demostrando que la mayoría de niños alérgicos a huevo pueden tolerar formas de huevo horneado o muy calentado gracias a la alteración estructural que el calor ejerce sobre sus proteínas ^(9, 10, 11), dificultando así el reconocimiento por el sistema inmunológico. Otro modo de disminuir la capacidad alérgica de las proteínas del huevo es hornearlo dentro de una mezcla que contenga otros ingredientes como grasas, azúcares o

proteínas (dentro de un bizcocho o magdalena, por ejemplo), ya que esto dificulta aún más el acceso de nuestro sistema inmunológico al alérgeno ⁽¹²⁾.

Pero además, la introducción de huevo horneado en la dieta no sólo mejoraría la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, sino que se ha relacionado con un adelanto en la adquisición de la tolerancia completa al alimento ⁽¹³⁾. Los sujetos alérgicos a huevo que son capaces de incorporar formas horneadas a su dieta, experimentan cambios inmunológicos que se podrían corresponder con los apreciados en sujetos que adquieren la tolerancia al huevo de forma natural, como son la disminución del tamaño de la pápula en las pruebas cutáneas, la disminución de los niveles de IgE específica a clara de huevo o sus proteínas específicas o la elevación de los niveles de IgG4 frente a alguna de esas proteínas ^(13, 14, 15), lo que podría relacionarse con la adquisición de tolerancia completa al huevo en todas sus formas. Pero además, esta tolerancia completa al huevo podría alcanzarse antes en los pacientes que consumen huevo horneado con regularidad que en aquellos pacientes que siguen una dieta estricta ⁽¹³⁾, lo que aceleraría la resolución del problema.

No obstante, no todos los pacientes alérgicos a huevo son capaces de incorporar formas horneadas en su dieta, ya que algunos reaccionan también a ellas. Para comprobar la tolerancia a huevo horneado debe realizarse una prueba de provocación controlada y supervisada en medio hospitalario y por profesionales ya que la introducción de formas horneadas no está exenta de riesgo, y en algún caso pueden llegar a producirse reacciones sistémicas durante la misma que precisen administración de adrenalina intramuscular ^(11, 16).

Estado actual de la cuestión.

En general, para predecir la tolerancia a huevo completo, el valor predictivo positivo es bajo y el valor predictivo negativo es muy alto, de ahí que la negatividad de las pruebas cutáneas prácticamente excluye la alergia al huevo ⁽¹⁷⁾. La determinación de las IgE específicas del suero también plantea problemas

de interpretación. Una determinación negativa para ovoalbúmina y ovomucoide tiene un alto valor predictivo negativo, pero no excluye la reactividad clínica ⁽¹⁸⁾.

La clara de huevo contiene más de 20 proteínas, siendo la ovoalbúmina y el ovomucoide los principales alérgenos. Aunque la ovoalbúmina es la proteína más abundante en la clara de huevo, el ovomucoide es el principal alérgeno implicado en las reacciones adversas. La importancia del ovomucoide como alérgeno reside en su estabilidad frente al calor y frente a la digestión por proteinasas, de ahí que muchos estudios consideren la IgE específica frente a ovomucoide como el marcador más importante para predecir la tolerancia a huevo horneado, como ocurre en el estudio publicado por Ando en 2008 ⁽¹⁹⁾.

No obstante, otros han intentado establecer el perfil inmunológico del paciente alérgico capaz de tolerar formas horneadas, lo que nos permitiría predecir la respuesta en caso de introducción de horneados en la dieta, pero aún no hay datos concretos al respecto ^(14, 20, 21).

Urisu publica en 1997 cómo 21 de 38 sujetos alérgicos a huevo eran capaces de tolerar huevo calentado; de los 17 que reaccionaron con huevo calentado, 16 toleraron clara de huevo calentada previamente modificada, a la que se le había eliminado el ovomucoide ⁽²²⁾. Konstantinou no encuentra diferencias significativas en los valores de IgE específica a clara de huevo y sus proteínas y en el tamaño del prick-test entre pacientes tolerantes y no tolerantes a huevo horneado ⁽¹⁰⁾. Lieberman publica en 2012 que los valores de IgE específica a clara de huevo son más bajos en pacientes capaces de tolerar huevo horneado, sin evidenciar diferencias significativas en los valores de los prick-test a clara de huevo y sus proteínas ⁽¹¹⁾. Por otro lado, aunque en el estudio llevado a cabo por Lemon-Mulé et al, la IgE específica a ovomucoide mostró el valor predictivo más alto de tolerancia a huevo calentado, no fue el único parámetro estudiado, y aunque también los niveles de IgE específica a clara de huevo y ovoalbúmina fueron más altos en pacientes que reaccionan a huevo calentado, ningún parámetro estudiado (ni en sangre ni en piel) mostró valores predictivos lo suficientemente altos como para poder establecer un perfil de seguridad, necesitando en todo caso la prueba de provocación oral controlada a huevo

calentado para poder establecer el diagnóstico definitivo; tampoco en ese estudio los parámetros clínicos parecen predecir el resultado de las pruebas de provocación, ni siquiera la historia previa de anafilaxia en relación con la ingesta de huevo ⁽¹⁴⁾. Y por último, no parece que exista correlación entre la determinación de IgG sérica específica frente a un alimento y el resultado de una prueba de provocación oral controlada ^(14, 22, 23).

Mediante este trabajo se procederá a evaluar las características inmunológicas de los pacientes alérgicos a huevo capaces de incorporar formas horneadas en su dieta, tratando de detectar posibles predictores de la tolerancia al huevo horneado con el fin de poder ofrecer un tratamiento más personalizado a cada paciente. Asimismo, mediante el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes alérgicos a huevo, se tratará de establecer si la introducción de huevo horneado de forma habitual en la dieta del paciente alérgico acelera la tolerancia completa a huevo, así como evaluar los cambios inmunológicos que experimentan los niños alérgicos a huevo capaces de incorporar formas horneadas en su dieta. El objetivo es ofrecer un tratamiento más personalizado de la alergia alimentaria, centrado en cada paciente, y que permita resolver el problema a la mayor brevedad posible.

Establecer un protocolo de actuación que incluya la introducción de horneados podría liberar la dieta del paciente, contribuyendo así a la mejora en la calidad de vida y a mejoras en el marco emocional del paciente y sus familiares, a la vez que aceleramos la resolución definitiva de su alergia, por lo que creo que sería beneficioso tanto para los propios pacientes como para el entorno que les rodea.

2.2. Hipótesis.

Los valores de IgE específicas frente a clara de huevo y sus proteínas y/o los valores del prick-test frente a las mismas pueden predecir la tolerancia a huevo horneado en pacientes alérgicos a dicho alimento.

2.3. Objetivos.

Principal: Determinar si se pueden correlacionar los valores de IgE específica a clara de huevo y sus proteínas (ovoalbúmina y ovomucoide) y/o los valores del

prick-test frente a dichas proteínas con el resultado positivo o negativo de una prueba de provocación oral controlada a huevo horneado en niños alérgicos a dicho alimento.

Específicos:

1. Describir las características inmunológicas basales de los pacientes; se especifican en el apartado 2.4.4 (Variables).
2. Describir las características clínicas basales de los pacientes y determinar posibles predictores clínicos de la tolerancia a huevo horneado. Se especifican las características basales en el apartado 2.4.4 (Variables).
3. Describir los cambios inmunológicos detectados a lo largo del seguimiento en aquellos pacientes que han superado la prueba de provocación oral controlada a huevo horneado y, por tanto, lo han incluido en su dieta.
4. Describir las reacciones adversas durante las pruebas de provocación y durante el consumo de huevo horneado en su domicilio.
5. Determinar el tiempo total en alcanzar la tolerancia completa en ambos grupos (tolerantes e intolerantes a huevo horneado) y comprobar si la introducción de huevo horneado acelera dicha tolerancia.

2.4. Metodología

2.4.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional analítico de diseño prospectivo.

Tras diagnosticar de alergia alimentaria a huevo en la consulta de alergología infantil, (ver anexo 1 “Diagnóstico de alergia alimentaria a huevo IgE mediada”), se propone a los padres/tutores legales la inclusión al estudio. Tras informar adecuadamente, se solicita su firma en el consentimiento informado (ver anexo 2 “Modelo de consentimiento informado”). A todos aquellos pacientes que acepten participar en el estudio se les realiza una entrevista detallada para la recogida de datos clínicos y se les extrae una muestra sanguínea para realizar las determinaciones inmunológicas basales. Se especifican dichas determinaciones en el apartado 2.4.4 (Variables).

Posteriormente, a todos ellos, se les realiza una prueba de provocación oral controlada a huevo horneado doble ciego, en Hospital de Día Pediátrico y bajo supervisión médica, para determinar la tolerancia o no a dicho alimento. A todos aquellos pacientes que han superado la prueba de provocación a huevo horneado se les somete, a las 4 semanas, a una prueba de provocación oral controlada con huevo crudo para determinar si realmente son tolerantes o no a huevo completo (ver anexo 3 “Pruebas de provocación oral controlada”).

Posteriormente, se considerarán dos grupos diferenciados:

- Grupo intervención: pacientes alérgicos a huevo que han superado la prueba de provocación oral controlada a huevo horneado pero no la prueba de provocación a huevo crudo. A dichos pacientes se les instruye para recibir en domicilio 2 g de proteínas de huevo horneado al día durante el seguimiento.
- Grupo control: pacientes alérgicos a huevo que no han superado la prueba de provocación oral controlada a huevo horneado. Se les instruye para seguir una dieta exenta de huevo durante el seguimiento.

A ambos grupos se les realizarán pruebas de provocación oral controladas a huevo crudo cada 12 meses hasta la adquisición completa de tolerancia a huevo (tolerancia completa = provocación oral controlada a huevo crudo negativa).

Además, a todos los pacientes del grupo intervención se les realizará una analítica sanguínea para medición de marcadores inmunológicos a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses y posteriormente cada 12 meses hasta que adquieran la tolerancia completa a huevo y durante un máximo de 4 años (duración estimada del estudio).

2.4.2. Sujetos.

Población diana: población pediátrica con alergia alimentaria a huevo IgE mediada.

Población accesible: pacientes pediátricos diagnosticados de alergia alimentaria a huevo IgE mediada en nuestro centro hospitalario.

Población elegible: la que cumpla los criterios de inclusión que se comentan a continuación durante el periodo de reclutamiento del estudio, cuyo padre/madre/tutor legal haya firmado el consentimiento informado, y que no cumpla ninguno de los criterios de exclusión que se exponen a continuación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 12 meses y 12 años diagnosticados en nuestro centro hospitalario de alergia alimentaria IgE mediada a huevo durante el periodo de reclutamiento (ver anexo 1 “Diagnóstico de alergia alimentaria a huevo IgE mediada”).
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia clínica de reacción adversa tras ingesta de huevo pero que no cumplan criterios de alergia IgE mediada (pruebas cutáneas y en sangre negativas).
- Adecuada tolerancia a huevo horneado en el momento del diagnóstico (no tendríamos valores inmunológicos basales previos a la introducción de horneados en la dieta).
- Contraindicación para realizar prueba de provocación oral controlada (ver anexo 3 “Pruebas de provocación oral controlada”).

2.4.3. Tamaño muestral.

El muestreo se llevará a cabo desde la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica (junio 2017) hasta diciembre 2020. Se trata de un muestreo consecutivo durante 3 años y medio, lo que nos posibilitará la obtención de unos 140 pacientes alérgicos a huevo (cifras que coinciden con los pacientes reclutados en estudios similares llevados a cabo en países con similar prevalencia de la patología).

2.4.4. Variables.

Variable independiente: resultado de la prueba de provocación oral controlada a huevo horneado. Variable dicotónica: positiva/negativa.

Variables dependientes:

- Objetivo principal y específico 1: características inmunológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio. Se realizarán las siguientes determinaciones: IgE específica a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide, IgG4 específica a ovoalbúmina y ovomucoide (todas ellas en kU/L), tamaño de la pápula en prick-test frente a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide (todas ellas en mm). Variables cuantitativas continuas.
- Objetivo específico 2: características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio. Se recogerán los siguientes datos: edad (variable cuantitativa continua, en meses), sexo (variable dicotómica – hombre/mujer), asociación con dermatitis atópica (variable dicotómica – Si/No), asociación con sibilante recurrente (variables dicotómica – Si/No), asociación con otra alergia alimentaria (variable dicotómica – Si/No), tiempo de lactancia materna recibida (variable cuantitativa continua, en meses), manifestación clínica de su primera reacción (variable nominal multicotómica: cutánea, digestiva, respiratoria o varias de las anteriormente descritas), anafilaxia previa con huevo (dicotómica – Si/No), historia familiar de alergia alimentaria (variable dicotómica – Si/No).
- Objetivo específico 3: IgE específica a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide, IgG4 específica a ovoalbúmina y ovomucoide (todas ellas en kU/L), tamaño de la pápula en prick-test frente a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide (todas ellas en mm) a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses y posteriormente cada 12 meses hasta que adquieran la tolerancia completa a huevo. Variables cuantitativas continuas.
- Objetivo específico 4: reacciones adversas durante la prueba de provocación y/o durante el consumo de huevo horneado en domicilio. Variable dicotómica: Si/No. Variable nominal multicotómica:

reacción cutánea, reacción digestiva, reacción respiratoria o varias de las anteriores.

- Objetivo específico 5: tiempo en conseguir la tolerancia completa a huevo (en meses). Tiempo en meses que tarda cada paciente incluido en el estudio en superar la prueba de provocación oral controlada a huevo crudo. Variable cuantitativa continua.
- Otras variables: dieta. En el grupo de intervención se trata de la ingesta de 2 g de proteína de huevo horneado a diario. En el grupo control se trata de la evitación estricta del huevo en la dieta en todas sus formas.

2.4.5. Recogida de variables.

Se precisan 4 personas para la recogida de variables:

- 3 alergólogos infantiles que se encargarán de la entrevista inicial y las sucesivas revisiones donde recogerán las variables clínicas e inmunológicas (según resultados analíticos), así como los posibles efectos adversos en domicilio. Serán estos alergólogos los que informen a la familia previa inclusión en el estudio y los que recojan la firma en el consentimiento informado.
- 1 pediatra asignado a hospital de día pediátrico que recogerá información acerca de las pruebas de provocación, resultado de las mismas y aparición de reacciones adversas.

Lugar: Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena (Murcia).
Consultas externas de Alergología Infantil y Hospital de Día Pediátrico.

2.4.6. Análisis de datos.

La información será recogida por los investigadores en una base de datos Excel (encriptada) para posteriormente analizarla con el programa IBM SPSS Statistics v20 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Realizaremos un estudio descriptivo en el que las variables numéricas se resumirán como media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

Previa aplicación de contraste de hipótesis, se valorará la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff y las condiciones de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene.

- Para valorar la posible relación significativa entre las variables inmunológicas y el resultado de la prueba de provocación oral a huevo horneado, aplicaremos la comparación de medias de T-Student para dos factores cuando la distribución de la variable sea normal. Cuando no se demuestre normalidad en la variable usaremos el test no paramétrico U de Mann-Whitney para 2 muestras. Posteriormente, aquellos parámetros significativos se analizarán mediante curvas ROC para poder establecer una recomendación concreta.
- Para valorar la posible relación significativa entre las variables clínicas y el resultado de la prueba de provocación oral a huevo horneado se realizará un análisis estadístico tipo T-Student o U de Mann-Whitney (en función de la normalidad de la variable) en caso de variable clínica cuantitativa, y una prueba Chi cuadrado o test exacto de Fisher (en función de la normalidad de la variable) en caso de variable clínica cualitativa.
- Para determinar si la tolerancia completa a huevo se alcanza antes en pacientes que reciben horneados en su dieta se analizará la posible interacción tipo de dieta - tiempo en alcanzar la tolerancia (meses) mediante análisis estadístico tipo T-Student o U de Mann-Whitney (en función de la normalidad de la variable).

Todos los resultados se considerarán significativos para un nivel $\alpha < 0.05$.

2.4.7. Dificultades y limitaciones.

La principal limitación en el estudio es el largo tiempo de reclutamiento de pacientes, lo que podría evitarse si planteáramos un estudio multicéntrico. También es posible que los pacientes no sigan las indicaciones dietéticas indicadas para el grupo al que pertenecen, o que declinen continuar el estudio una vez iniciado debido al número de analíticas que se deben extraer (sobre todo al inicio del estudio).

2.5. Plan de trabajo.

Inicio del proyecto: mayo 2017. Elaboración del Proyecto de Investigación.

Presentación del Proyecto de Investigación al CEIC del Hospital.

Desde la aprobación del CEIC (junio 2017) hasta diciembre 2020: reclutamiento de pacientes en el estudio.

A los 3, 6, 9 y 12 meses de inclusión en el estudio: análisis provisional de los datos disponibles.

Cada 6 meses posteriormente: análisis de los datos disponibles.

Enero 2021: análisis final de los resultados y elaboración del manuscrito para su publicación.

Distribución de tareas:

- Investigador principal: Dra. Patricia Álvarez González. Médico Adjunto de pediatría, asociada a la Unidad de Neumología y Alergología Infantil. Se encargará de elaborar el proyecto de investigación, del reclutamiento de pacientes, de la recogida de datos y del análisis de los mismos. Además, será la encargada de elaborar el manuscrito final para su publicación.
- Investigadores asociados: Dra. Esther Bragado Alcaraz y Dra. Patricia García-Marcos Barbero; médicos Adjuntos de pediatría, asociadas a la Unidad de Neumología y Alergología Infantil. Dr. Daniel Calvo Martínez; médico Adjunto de Pediatría, asociado a la Unidad de Urgencias y Hospital de Día Pediátrico. Se encargarán del reclutamiento de pacientes, recogida e inclusión de datos en la base. El Dr. Daniel Calvo Martínez será el encargado de realizar las pruebas de provocación oral controladas en el Hospital de Día y la recogida de información derivada de ellas. La Dra. Patricia García-

Marcos Barbero ayudará con el análisis estadístico. La Dra. Esther Bragado Alcaraz ayudará con la elaboración del manuscrito.

Experiencia del equipo investigador: Dra. Patricia Álvarez González y Dra. Esther Bragado Alcaraz son investigadoras colaboradoras del proyecto de investigación “Test de esfuerzo para nadadores una posible estrategia diagnóstica”, aprobado por el CEIC el 28/06/2016, número de expediente EO.16/20.

2.6. Aspectos éticos.

Pendiente de aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del Centro. Solicitada aprobación en mayo 2017.

2.7. Aplicabilidad y utilidad de resultados.

De poder establecer un perfil inmunológico y/o clínico capaz de predecir la tolerancia a huevo horneado podríamos implementar un protocolo de actuación individualizado para cada paciente, que nos permitiese seleccionar a aquellos niños capaces de introducir horneados en su dieta con total seguridad, evitando reacciones adversas previsibles y pruebas de provocación positivas. Esto podría liberar la dieta del paciente, contribuyendo así a la mejora en la calidad de vida y a mejoras en el marco emocional del paciente y sus familiares.

Además, si se demuestra que la introducción de horneados es capaz de acelerar la resolución completa de la alergia, estaríamos adelantando el “final del problema”, lo que sería beneficioso tanto para los propios pacientes como para el entorno que les rodea y el propio sistema sanitario, que se beneficiaría del ahorro económico que supone el fin del seguimiento de los pacientes alérgicos a huevo (revisiones, analíticas, pruebas de provocación oral, atención por reacciones ante ingestas accidentales, etc.).

Medios disponibles: el Centro dispone de programas Excel y programa IBM SPSS Statistics v20 para recogida y análisis de resultados. También dispone de laboratorio propio para el estudio de marcadores inmunológicos y posibilidad de realización de pruebas cutáneas (prick-test) por personal especializado en las

consultas de alergología infantil. Asimismo, disponemos de Hospital de Día Pediátrico con personal especializado asociado para llevar a cabo las pruebas de provocación oral.

2.8. Presupuesto.

Gastos de personal: 0 euros. Los investigadores no obtendrán remuneración por participar en el estudio.

El Centro dispone del personal y las infraestructuras necesarias para llevar a cabo la investigación sin gasto extraordinario.

3. RESULTADOS PROVISIONALES.

Ha sido imposible iniciar la recogida de datos. Aún nos encontramos en espera de la aprobación del estudio por parte del CEIC del centro. Aprobación solicitada en mayo 2017.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy*. agosto de 2014;69(8):1046-57.
2. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. julio de 2011;128(1):e9-17.
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. agosto de 2014;69(8):992-1007.
4. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*. mayo de 2001;56(5):403-11.
5. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. diciembre de 2001;87(6):461-4.
6. Patel N, Herbert L, Green TD. The emotional, social, and financial burden of food allergies on children and their families. *Allergy Asthma Proc*. 1 de marzo de 2017;38(2):88-91.
7. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)*. octubre de 2013;41(5):320-36.
8. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2007;120(6):1413-7.
9. Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy*. julio de 2006;61(7):900-1.
10. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2008;122(2):414-5.
11. Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2012;129(6):1682-1684.e2.
12. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. junio de 2009;9(3):234-7.
13. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2012;130(2):473-480.e1.

14. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2008;122(5):977-983.e1.
15. Tomićić S, Norrman G, Fälth-Magnusson K, Jenmalm MC, Devenney I, Böttcher MF. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. febrero de 2009;20(1):35-41.
16. Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, Wong M, Kakakios A, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. agosto de 2013;24(5):450-5.
17. 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2000;30(11):1540-6.
18. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 2001;107(5):891-6.
19. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2008;122(3):583-8.
20. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc*. junio de 2012;33(3):275-81.
21. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg. *J Allergy Clin Immunol Pract*. agosto de 2013;1(4):354-60.
22. 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*. agosto de 1997;100(2):171-6.
23. Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2012;129(3):739-47.
24. 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*. julio de 2004;59(7):690-7.

5. ANEXOS

ANEXO 1.- Diagnóstico de la alergia alimentaria a huevo IgE mediada.

Para el diagnóstico de alergia IgE mediada se necesita cumplir los siguientes requisitos:

1. Determinación de IgE específica a clara de huevo o proteínas específicas (ovoalbúmina/ovomucoide) en muestra sanguínea $> 0,35$ kU/l;
2. y/o presencia de prick-test positivo a clara de huevo o proteínas específicas (> 3 mm de pápula) en prueba cutánea;
3. asociado a historia clínica de reacción adversa tras ingesta del mismo.

Determinación de IgE específica a clara de huevo o proteínas específicas:

- Extracción de muestra sanguínea para análisis en laboratorio mediante estudio inmunoenzimático (ImmunoCAP fluorescence enzyme immunoassay - Thermo Fisher Scientific®).
- Proporciona resultados cuantitativos y no se interfiere con la toma de fármacos.
- La detección más baja es de 0,35 kU/l y la más alta de 100 kU/l.

Pruebas cutáneas – prick-test a clara de huevo o proteínas específicas:

- Técnica llevada a cabo por enfermera especializada.
- Se realiza una punción a través de una gota de extracto alergénico colocada en la epidermis del antebrazo del paciente, que posibilita que los componentes alergénicos se unan a moléculas de IgE específicas fijadas a la superficie mastocitaria, induciendo la activación de estas células.
- Para la punción se utilizan lancetas (método de Østerballe) para atravesar la gota de antígeno de manera perpendicular a la piel sin producir sangrado.
- Debería usarse una lanceta para cada alérgeno punzando.
- Extractos alergénicos a concentraciones de 10 mg/ml para la clara de huevo y de 1 mg/ml para la ovoalbúmina y el ovomucoide (Laboratorios Bial Aristegui®).
- Lectura del resultado: a los 20 minutos de la punción. Se mide el tamaño de la pápula, no del eritema.

- Siempre se emplearán controles positivos y negativos. El objetivo es detectar falsos positivos debidos dermografismo y falsos negativos relacionados con mala reacción a histamina por medicación o enfermedad concomitante. Se considera que la prueba está correctamente realizada cuando el control negativo (solución salina glicerinada al 50%, conservante habitual de los extractos alérgicos) no provoca reacción alguna y el control positivo (clorhidrato de histamina en una concentración de 10 mg/ml; 6,14 mg/ml de histamina base) provoca una pápula con un diámetro igual o superior a 3 mm.
- El paciente no debe haber recibido antihistamínicos en los 10 días previos a la realización de la prueba.

ANEXO 2.- Modelo de consentimiento informado.

DOCUMENTO INFORMADO

"Utilidad del estudio inmunológico para predecir la tolerancia a huevo horneado en pacientes alérgicos a dicho alimento"

Documento de información para padres o tutores legales del niño para la posterior decisión de Consentimiento Informado.

¿EN QUÉ CONSISTE EL CONSENTIMIENTO INFORMADO?

Se le está pidiendo que su hijo participe en un Proyecto de Investigación Clínica. Antes de tomar una decisión sobre si desea que su hijo participe, debe comprender los posibles riesgos y beneficios asociados a una investigación de este tipo. Este proceso tiene dos partes: la primera en la que usted debe recibir toda la información y comprenderla, y una segunda en la que deberá tomar la decisión de aceptar o consentir que su hijo participe o no. Para alcanzar este objetivo:

- Recibirá información detallada de este estudio de investigación.
- Se le pedirá que lea este documento de información y que lo firme una vez que comprenda el estudio y solo si desea que su hijo participe.
- Se le animará a hacer preguntas. Si hay algo que no entienda sobre el estudio o si tiene alguna pregunta, pida una explicación antes de firmar este formulario.
- Se le entregará una copia de estos documentos para que los conserve.

¿POR QUÉ SE QUIERE LLEVAR A CABO ESTA INVESTIGACIÓN?

La alergia alimentaria a huevo es un problema común que afecta principalmente a la población pediátrica. En las últimas décadas estamos asistiendo a un aumento en la prevalencia de trastornos alérgicos, entre ellos la alergia alimentaria, así como de un aumento en la severidad de las reacciones adversas tras ingesta. Clásicamente se ha manejado la alergia a huevo mediante medidas estrictas de evitación del alimento hasta la resolución espontánea de la alergia, que suele suceder en edad escolar. No obstante, en los últimos años se ha ido demostrando que la mayoría de niños alérgicos a huevo pueden tolerar formas de huevo horneado o muy calentado gracias a la alteración

estructural que el calor ejerce sobre sus proteínas, dificultando así el reconocimiento por el sistema inmunológico. Otro modo de disminuir la capacidad alergénica de las proteínas del huevo es hornearlo dentro de una mezcla que contenga otros ingredientes como grasas, azúcares o proteínas, ya que esto dificulta aún más el acceso de nuestro sistema inmunológico a las proteínas del alimento. La introducción de huevo horneado en la dieta no sólo mejoraría la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, sino que se ha relacionado con un adelanto en la adquisición de la tolerancia completa al alimento. Pero no todos los niños son capaces de tolerar el huevo horneado, de modo que necesitamos llevar a cabo pruebas de provocación para comprobar si un niño puede o no incluir horneados en su dieta.

OBJETIVO DE ESTA INVESTIGACIÓN

Se pretende, mediante esta investigación, determinar qué niños se beneficiarían de la introducción de horneados en su dieta en función de las pruebas diagnósticas realizadas con anterioridad (determinaciones en sangre y mediante pruebas cutáneas).

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Tras ser diagnosticado de alergia alimentaria a huevo, y solo en aquellos casos de que exista autorización por parte de madre/padre o tutor legal, se les realiza una entrevista detallada para recogida de datos clínicos y se les extrae una muestra sanguínea para realizar las determinaciones inmunológicas basales. Posteriormente, a todos ellos se les realiza una prueba de provocación oral controlada a huevo horneado doble ciego, en Hospital de Día Pediátrico y bajo supervisión médica, para determinar la tolerancia o no a dicho alimento. A todos aquellos pacientes que han superado la prueba de provocación a huevo horneado se les somete, a las 4 semanas, a una prueba de provocación oral controlada con huevo crudo para determinar si realmente existe o no alergia alimentaria a huevo.

Si su hijo supera la prueba de provocación a huevo horneado, deberán recibir en domicilio 2 g de proteínas de huevo horneado al día (en forma de magdalena, se les facilitará la receta exacta). Posteriormente, cada 12 meses, se someterá al niño a nuevas pruebas de provocación oral a huevo crudo, hasta que ésta resulte negativa, momento en que se considera que la alergia a sido superada.

Además, si su hijo supera la prueba de provocación a huevo horneado, también se deberán realizar analíticas para medir marcadores de alergia en sangre a los 3, 6, 12, 18, 24 meses, y posteriormente cada 12 meses hasta que la alergia se haya superado.

BENEFICIOS Y RIESGOS

El principal beneficio para su hijo es la posibilidad de incorporar formas horneadas de huevo en su dieta, que no solo mejorará la calidad de vida del propio niño, sino también la del entorno que le rodea. Por otro lado, y dado que los últimos estudios apuntan a una aceleración de la tolerancia completa a huevo, estaríamos adelantando la resolución total de su problema alérgico.

Existen riesgos inherentes a la propia prueba de provocación, motivo por el que debe realizarse en medio hospitalario y bajo supervisión médica. Las reacciones durante las provocaciones han sido descritas, pero rara vez han sido graves (tipo anafiláctico), y, en cualquier caso, nunca mortales. El personal que atenderá a su hijo está especializado en reconocer y tratar este tipo de reacciones adversas, entre las que se encuentran el picor de boca, los exantemas urticariales, los vómitos, la tos o dificultad respiratoria... En caso de que la provocación resulte positiva, el niño puede requerir tratamiento oral o incluso intravenoso/intramuscular, dependiendo de la gravedad de la reacción.

CIRCUNSTANCIAS POR LAS QUE PUEDE SALIR DEL ESTUDIO

Su hijo podrá abandonar el estudio de forma libre y sin tener que dar explicaciones, y en el momento que así lo decidan.

Además, el estudio podría suspenderse si no hubiese suficiente número de pacientes. Por otro lado, el investigador podría eliminar a un paciente del estudio si durante el mismo no cumplierse con los criterios adecuados.

CONFIDENCIALIDAD Y ACCESO A DATOS

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los niños participantes en el estudio. Los datos requeridos para este estudio serán recogidos por los médicos que atienden al niño (investigador principal y colaboradores). Solamente

serán recogidos datos que hagan referencia a los objetivos de este estudio. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Para ello el investigador tendrá una lista con un código disociado de tal forma que solo él pueda identificar a los pacientes participantes en el estudio. En general y durante el estudio se le garantiza el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos Personales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Puede quedarse con una copia de este documento para comentarla con su familia o su pediatra de Atención Primaria.

Nombre completo y Firma del Investigador:

.....

Lugar y fecha:

.....

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de Investigación: **"Utilidad del estudio inmunológico para predecir la tolerancia a huevo horneado en pacientes alérgicos a dicho alimento"**

Yo, D., con
DNI.

- He leído el Documento Informado referido al Proyecto de Investigación y se me ha explicado su contenido.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas y se me han contestado.
- Entiendo el objetivo de este Proyecto de Investigación y lo que puede sucederle a mi hijo.
- Entiendo que puedo retirar el consentimiento de participar en el estudio en cualquier momento y que esto no afectará de ninguna manera a los cuidados médicos de mi hijo.
- Entiendo que recibiré una copia de este documento una vez se haya formado.
- Doy mi consentimiento libremente para que mi hijo participe en este estudio de investigación, tal y como se me ha descrito en el documento anteriormente citado.

Padre, madre o responsable legal de la tutela del niño:

.....

Firma: Fecha:

Investigador:

.....

Firma: Fecha:

Nombre del presentador del documento (si no fuese en investigador):

.....

Firma:

Fecha :.....

ANEXO 3.- Prueba de provocación oral controlada.

1. PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA CON HUEVO CRUDO.

Se siguen las recomendaciones de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica ⁽⁷⁾ y la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* ⁽²⁴⁾.

Material: clara de huevo pasteurizada (Guillén®, de venta en Mercadona®). Envase de 1 litro contiene 30 claras de huevo, por lo que 33 ml del producto contienen 1 clara de huevo (3,5 g de proteína aproximadamente).

Objetivo: dosis inicial de 1 ml de clara de huevo (110 mg) e incrementos progresivos cada 30 minutos hasta alcanzar la dosis total de 31 ml (3410 mg), lo que equivale aproximadamente a una clara de huevo pasteurizada.

Protocolo:

Dosis objetivo: una clara de huevo pasteurizada (31 ml=3,4 g)

- Primera dosis: 1 ml (110 mg).
- Segunda dosis: 2 ml (220 mg).
- Tercera dosis: 4 ml (440 mg).
- Cuarta dosis: 8 ml (880 mg).
- Quinta dosis: 16 ml (1760 mg)

Intervalos: 30 minutos.

Si aparecen síntomas durante la prueba: suspensión de la misma y administración de tratamiento adecuado.

Si no aparecen síntomas durante la prueba: se completa manteniendo vigilancia clínica durante 2 horas tras su finalización.

2. PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA CON HUEVO HORNEADO.

Se siguen las instrucciones publicadas por Stephanie A. Leonard en 2012 de la Unidad de Alergología Pediátrica del Hospital Monte Sinaí, en Nueva York ⁽¹³⁾.

Material: 1 magdalena preparada según la receta que se indica posteriormente, que contiene 1/3 de huevo (2,2 g de proteína de huevo).

Objetivo: dosis inicial de 1/16 de magdalena e incrementos progresivos cada 30 minutos hasta alcanzar la dosis total de una magdalena (2,2 g de proteína de huevo).

Protocolo:

Dosis objetivo: una magdalena (1/3 huevo=2,2 g)

- Primera dosis: 1/16 magdalena.
- Segunda dosis: 1/16 magdalena
- Tercera dosis: 1/8 magdalena
- Cuarta dosis: 1/4 magdalena
- Quinta dosis: 1/2 magdalena

Intervalos: 30 minutos.

Si aparecen síntomas durante la prueba: suspensión de la misma y administración de tratamiento adecuado.

Si no aparecen síntomas durante la prueba: se completa manteniendo vigilancia clínica durante 2 horas tras su finalización.

Preparación de las magdalenas: receta para 6 magdalenas

Ingredientes:

- 1 taza de harina.
- 1 cucharadita de levadura para hornear.
- ¼ cucharadita de sal.
- 2 cucharadas de leche (de vaca, soja o almendras)
- ½ cucharadita de canela (opcional).
- ½ cucharadita de esencia de vainilla (opcional).
- 2 huevos.
- ½ taza de azúcar.
- ¼ taza de aceite de girasol.
- 1 taza de puré de plátano o manzana.

Preparación:

- Precalentar el horno a 180°C (la receta original lo indica en grados Fahrenheit, hemos hecho la conversión directamente).
- Engrasar un molde para horno con hueco para 6 magdalenas.
- Mezclar los ingredientes líquidos: leche, aceite, esencia de vainilla, puré de plátano o manzana y huevos. Reservar.
- Mezclar los ingredientes secos: harina, azúcar, sal, canela y levadura.
- Combinar ambas mezclas en una sola masa. Remover bien para eliminar los grumos.
- Repartir la masa entre los 6 huecos para magdalenas del molde de horno.
- Hornear al menos durante 30-35 minutos a 180°C (o hasta comprobar que estén hechos por dentro).

Contraindicaciones de la prueba de provocación oral controlada:

- Paciente que no puede recibir adrenalina.
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento con beta-bloqueantes, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina o inmunosupresores.
- Pacientes que han recibido antihistamínicos o corticoides orales en los 15 días previos a la prueba.
- Historia de anafilaxia reciente (menos de 6 meses).
- Pacientes con mastocitosis.
- Paciente con asma inestable.
- Paciente con fiebre, síntomas respiratorios o síntomas de rinitis alérgica en el momento de realizar la prueba.