

Original

Inmunoterapia oral con huevo en un hospital comarcal

D. PÉREZ SOLÍS, B. LASTRA ARECES, A.R. BLANCO SÁNCHEZ, A.I. FERNÁNDEZ CASTRO, M. MONTES GRANDA

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Avilés.

RESUMEN

Introducción y objetivos. La inmunoterapia oral (ITO) es una alternativa a la dieta de evitación en algunas alergias alimentarias. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de la ITO con huevo en una consulta de alergia pediátrica.

Material y métodos. Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de pacientes pediátricos con alergia al huevo persistente sometidos a ITO. Para la inducción se utilizó proteína de clara de huevo deshidratada administrada diariamente y con incrementos semanales hasta alcanzar una dosis de 4 gramos. Para la fase de mantenimiento se indicó una ingesta de al menos dos o tres huevos a la semana.

Resultados. Se trataron 14 pacientes (6 niñas), de entre 5 y 13 años (mediana 5,5 años). Se consiguió desensibilización completa al final de la inducción en 11 pacientes (78,6%), que se mantuvo en todos ellos tras una mediana de tiempo de seguimiento de 29 meses. Durante la inducción los síntomas más frecuentes fueron: prurito orofaríngeo (9/14), dolor abdominal (7/14) y rinoconjuntivitis (6/14). Se emplearon antihistamínicos en 8 casos (57,1%) y ninguno precisó adrenalina. Entre los pacientes que consiguieron desensibilización se observó una tendencia al descenso de las IgE específicas, siendo estadísticamente significativo para las IgE a huevo completo ($p = 0,047$), clara de huevo ($p = 0,031$) y ovoalbúmina ($p = 0,016$).

Conclusiones. La ITO con clara de huevo deshidratada resultó ser un tratamiento muy eficaz y bien tolerado en población pediátrica con alergia al huevo.

Palabras clave: Alergia al huevo; Hipersensibilidad a los alimentos; Inmunoterapia por alérgenos; Administración oral; Inmunoglobulina E; Pediatría.

ABSTRACT

Background and objective. Oral immunotherapy (OIT) is an alternative to strict avoidance for the management of some food allergies. The aim of this study is to assess the efficacy and safety of egg OIT in a paediatric allergy out-patient service.

Methods. Retrospective, longitudinal observational study in children with persistent hen egg allergy who received egg OIT. For the build-up phase, dehydrated egg white was used daily. Updosing was performed weekly at the allergy unit, up to a final dose of 4 grams. Maintenance phase was carried out with a daily intake of one egg at least two or three times a week.

Results. 14 patients (6 girls), whose ages ranged from 5 to 13 years (median 5.5 years) were treated with egg OIT. Eleven subject (78.6%) reached total desensitization, and all of them remained desensitized after a median follow-up time of 29 months. The most frequent adverse effects detect-

Correspondencia: Dr. David Pérez Solís. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Agustín. Camino de Heros, 6. 33401 Avilés.

Correo electrónico: david@perezsolis.es

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ed during the build-up phase were: oropharyngeal pruritus (9/14), abdominal pain (7/14), and rhinoconjunctivitis (6/14). Eight patients (57.1%) required oral antihistamines, and none received adrenaline. In those subjects that reached total desensitization, a trend to lower specific IgE levels was observed. That trends were statistically significant for whole egg ($p = 0.047$), egg white ($p = 0.031$), and ovalbumin ($p = 0.016$).

Conclusions. Egg OIT was an effective and well tolerated treatment in children with egg allergy.

Key words: Egg hypersensitivity; Food hypersensitivity; Immunologic desensitization; Oral administration; Immunoglobulin E; Paediatrics.

INTRODUCCIÓN

La alergia al huevo (AH) es la segunda alergia alimentaria más frecuente en la edad pediátrica. Su prevalencia autoinformada a lo largo de la vida se sitúa en torno al 2,5%, aunque es mayor en los primeros años de vida y disminuye con la edad⁽¹⁾. En España se ha estimado una incidencia acumulada de AH confirmada mediante prueba de provocación del 0,78% (0,36-1,47%) en los dos primeros años de vida⁽²⁾. La mayoría de pacientes con AH desarrollan tolerancia con la edad, aunque la alergia se mantiene a los 6 años de vida en la mitad de los pacientes, y llega a la adolescencia en aproximadamente una tercera parte de ellos^(3,4).

Los pacientes con AH tienen un riesgo considerable de sufrir reacciones alérgicas tras el diagnóstico, incluyendo anafilaxia⁽⁵⁾. A esto hay que sumar el impacto psicológico y sobre la calidad de vida que las alergias alimentarias producen sobre el paciente y su familia⁽⁶⁾. Por todo ello, se hace necesario avanzar en los tratamientos más allá de las dietas de evitación de alimentos. En este contexto, en los últimos años se han desarrollado pautas de inmunoterapia oral (ITO) con alimentos, especialmente para la leche de vaca y el huevo. Aunque todavía existen dudas sobre qué pautas son las mejores y su evolución a largo plazo⁽⁷⁾, en España ya se utilizan con asiduidad en muchos hospitales, y existe una guía para su aplicación desarrollada por la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP)⁽⁸⁾.

Los protocolos de ITO con huevo suelen basarse en clara de huevo cruda, ya sea en su forma natural o sometida a algún proceso de pasteurización, deshidratación o liofilización que evite el riesgo de contaminación microbiológica y facilite su conservación⁽⁸⁾. El objetivo de este estudio es

describir los resultados de un protocolo de ITO con huevo mediante un preparado comercial de clara de huevo deshidratada tras varios años de utilización en una consulta de alergia pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de pacientes con AH persistente sometidos a ITO en la consulta de alergia pediátrica de un hospital comarcal entre 2016 y 2021, tras la instauración de un protocolo de tratamiento con un preparado comercial de proteína de clara de huevo deshidratada.

De acuerdo con el protocolo, se consideraron candidatos a ITO todos los pacientes con AH seguidos en la consulta que cumplían los siguientes criterios: al menos cinco años de edad y diagnóstico basado en una sospecha clínica de reacción alérgica mediada por IgE junto a una prueba cutánea (≥ 3 mm) o una IgE específica ($> 0,35$ kU/L) positivas a huevo entero o a proteínas de huevo. Previamente al inicio de la ITO se realizó a todos los pacientes una prueba de provocación oral a huevo para confirmar que la alergia seguía activa en ese momento. Tanto para la prueba de provocación como para la ITO se solicitó consentimiento informado escrito a los progenitores de los pacientes.

Como fuente de alérgeno, tanto para la prueba de provocación como para la ITO, se utilizó OVO-DES NM® (Nutrición Médica SL, Madrid, España). Se trata de un preparado de proteína de clara de huevo deshidratada obtenida a partir de clara de huevo de gallina homogeneizada, pasteurizada y desecada. Se suministra en una caja contenedora con 9 envases con dosis diferentes, desde 10 mg hasta 4 gramos de clara de huevo, dentro de cápsulas o sobres según la dosis.

Protocolo de ITO con huevo

La fase de inducción se realizó según la pauta detallada en la tabla I. La primera dosis de cada semana se administraba bajo supervisión en la consulta externa de alergia pediátrica, que cuenta con presencia de personal de pediatría y enfermería pediátrica y medidas para iniciar reanimación cardiopulmonar si fuera necesario. En pacientes que durante la prueba de provocación solo habían presentado síntomas con dosis iguales o superiores a 125 mg se comenzó la ITO con la dosis inmediatamente anterior. En caso de que el paciente mantuviera síntomas leves o moderados durante toda la semana con la misma dosis, se valoraba la posibilidad de repetir la misma dosis una semana más. Las familias

TABLA I. PAUTA DE INMUNOTERAPIA ORAL CON CLARA DE HUEVO DESHIDRATADA PARA LA FASE DE INDUCCIÓN.

Semana	Contenido por dosis (mg)	N.º de dosis	Presentación
1	10	7	Cápsulas
2	30	7	Cápsulas
3	75	7	Cápsulas
4	125	7	Cápsulas
5	250	7	Cápsulas
6	500	7	Cápsulas
7	1000	7	Sobres
8	2000	7	Sobres
9	4000	1	Sobres

recibieron instrucciones para el tratamiento de reacciones alérgicas en el domicilio, con disponibilidad de antihistamínicos orales y autoinyector de adrenalina. También se les recomendó evitar el ejercicio físico intenso inmediatamente antes o en las dos horas siguientes a la administración. Se consideró el uso de premedicación con antihistamínicos en el domicilio en caso de reacciones alérgicas especialmente molestas o persistentes.

La fase de mantenimiento consistió en la ingesta de una ración equivalente a un huevo cada dos días durante los primeros dos meses tras la inducción, y posteriormente un mínimo de dos o tres huevos por semana si el paciente se mantenía libre de síntomas.

Aproximadamente un año tras la finalización de la fase de inducción, se proponía realizar un análisis de sangre para determinar los niveles de IgE total e IgE específica para huevo entero, ovoalbúmina y ovomucoide, con el fin de compararlos con los valores obtenidos antes del tratamiento. Se utilizó un sistema Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, EE. UU.)

VARIABLES DE RESULTADO

La variable de resultado principal fue el logro de la desensibilización al final del tratamiento. Se consideró desensibilización completa cuando el paciente fue capaz de tolerar el equivalente a un huevo completo, y desensibilización parcial si el paciente conseguía aumentar su umbral de tolerancia al huevo, aunque sin llegar a tolerar un huevo entero.

Como variables secundarias se consideraron las relacionadas con la aparición de efectos adversos durante el tratamiento, así como los niveles de IgE total y específicas a huevo antes y después del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo expresando las variables cuantitativas como mediana [rango intercuartílico] y las variables cualitativas como número (porcentaje). Se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para la comparación entre los niveles de inmunoglobulinas antes y después del tratamiento. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico R 4.2 (The R Foundation, Viena, Austria. <https://cran.r-project.org>).

RESULTADOS

Se administró ITO con huevo a 14 pacientes (6 niñas, 42,9%) con una edad mediana al inicio del tratamiento de 5,5 [5,3; 6,0] años y un rango de 5 a 13 años. La edad de diagnóstico de AH fue de 16,0 [13,9; 23,3] meses. El síntoma más frecuente al diagnóstico fue la urticaria en 12 pacientes (85,7%) seguido del edema facial (5; 35,7%). Todos los pacientes tenían una prueba cutánea positiva a huevo entero o a alguno de sus componentes y 13 de ellos (92,9%) también tenían alguna IgE específica positiva a huevo o sus componentes. Existían antecedentes personales de otras alergias alimentarias en 7 individuos (50,0%). Los 14 pacientes obtuvieron un resultado positivo en la prueba de provocación con proteína de huevo antes de comenzar la ITO. En 4 casos (28,6%), la provocación no resultó positiva hasta una dosis de al menos 125 mg, lo que permitió realizar una pauta de ITO más corta. No se registró ninguna reacción anafiláctica durante las pruebas de provocación.

Alcanzaron una desensibilización completa al final de la inducción 11 de 14 pacientes (78,6%) y uno más (7,1%) desensibilización parcial con 2 gramos de clara de huevo. Entre los once casos que lograron desensibilización completa, la fase de inducción duró 9 semanas en 6 de ellos (54,5%), siendo menor a 9 semanas en el resto (entre 6 y 8 semanas). Doce pacientes (85,7%) presentaron algún síntoma durante la inducción. Los efectos adversos detectados durante la ITO se detallan en la tabla II, siendo el más frecuente el prurito oral o faríngeo en 9 pacientes (64,3%). Fue necesario el uso de antihistamínicos tras la ingesta de clara de huevo o como premedicación en 8 casos (57,1%). Ningún paciente necesitó tratamiento con adrenalina. De los dos casos que no completaron la fase de inducción, uno se debió a vómitos persistentes y otro a la aparición de angioedema.

Tras una mediana de seguimiento de 29 meses [27-38] tras la inducción, mantuvieron la desensibilización completa los 11 pacientes que la alcanzaron tras la fase de inducción.

TABLA II. EFECTOS ADVERSOS DETECTADOS DURANTE LA INMUNOTERAPIA ORAL EN LOS 14 PACIENTES.

Síntoma	N (%)
Prurito oral o faríngeo	9 (64,3%)
Dolor abdominal	7 (50,0%)
Rinoconjuntivitis	6 (42,9%)
Exantema	4 (28,6%)
Vómitos	3 (21,4%)
Broncoespasmo	1 (7,1%)
Anafilaxia	0 (0,0%)
Otros	3 (21,4%)

Al analizar la evolución de los niveles de IgE específica a huevo y sus componentes antes y después de la ITO, se observó en los pacientes que alcanzaron una desensibilización completa una tendencia a su disminución que no se apreció para la IgE total (Fig. 1). El descenso fue estadísticamente significativo para las IgE a huevo completo desde 4,5 [3,9; 21,0] a 0,9 [0,8; 2,8] U/mL ($p = 0,047$), a clara de huevo desde 3,9 [2,6; 16,8] a 1,9 [1,0; 2,6] U/mL ($p = 0,031$) y a ovoalbúmina desde 3,8 [3,5; 15,8] a 0,9 [0,8; 2,4] U/mL ($p = 0,016$). La mediana de tiempo entre ambas determinaciones fue de 15,4 [14,0; 24,6] meses. En cambio, en los tres pacientes que no lograron la desensibilización completa las IgE específicas se mantuvieron en niveles muy altos.

El paciente que había logrado una desensibilización parcial la fue perdiendo progresivamente, hasta volver a requerir dieta de exclusión completa de huevo a los 20 meses del finalizar la ITO.

DISCUSIÓN

La ITO con huevo es una técnica que se encuentra incorporada en la actualidad a la práctica clínica de muchas uni-

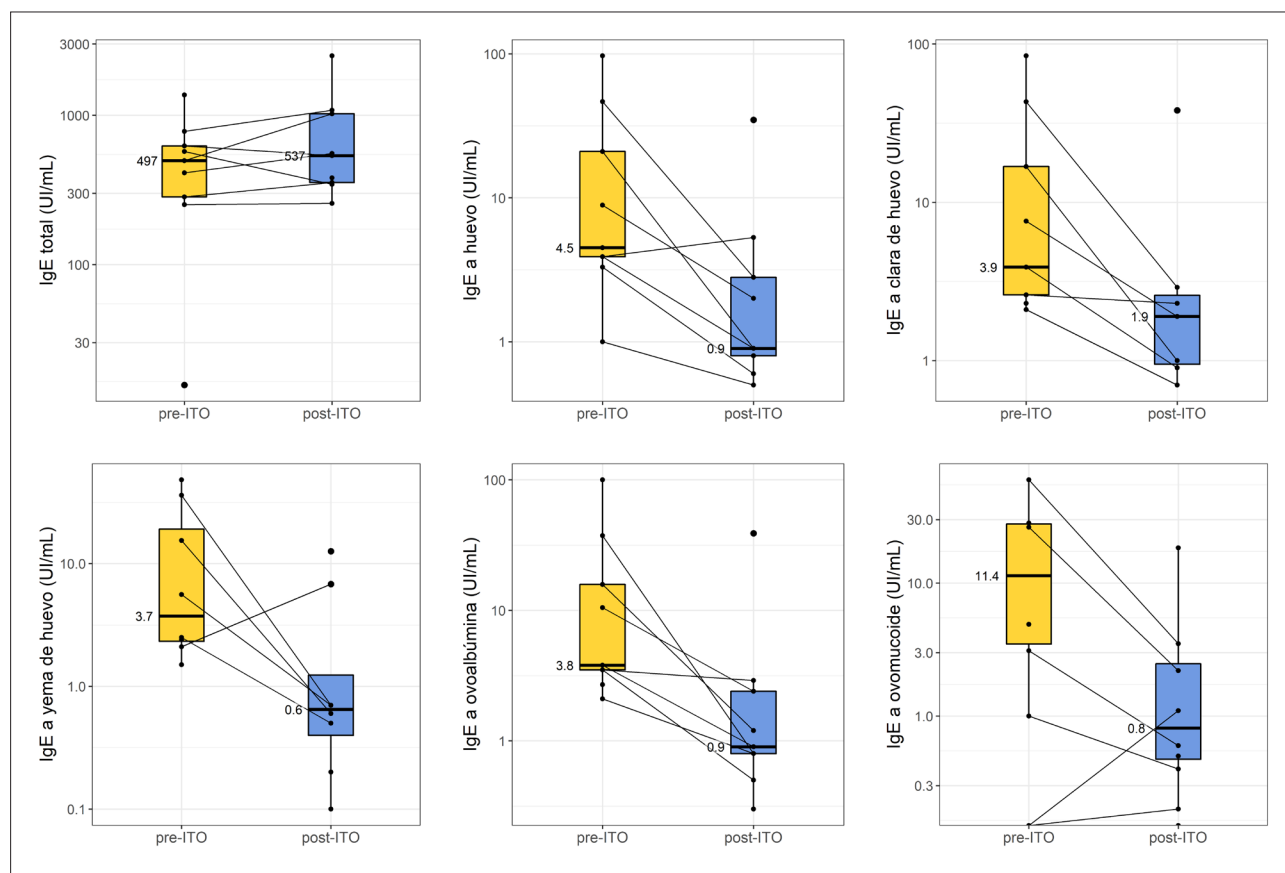


Figura 1. Evolución de la IgE total e IgE específicas a huevo y sus componentes antes y después de la inmunoterapia oral en los pacientes que lograron desensibilización completa. Las diferencias son estadísticamente significativas para las IgE específicas a huevo completo ($p = 0,047$), clara de huevo ($p = 0,031$) y ovoalbúmina ($p = 0,016$).

dades de alergia pediátrica de nuestro país, aunque todavía existen numerosas dudas sobre qué pautas son las mejores y sobre los resultados a largo plazo⁽⁸⁾. Las revisiones sistemáticas más recientes estiman que el 82-84% de los niños sometidos a ITO con huevo consiguen desensibilización con el tratamiento frente a un 5-10% de los controles, aunque encuentran muchas limitaciones por los problemas metodológicos de los ensayos clínicos, con pequeño tamaño muestral, alto riesgo de sesgos y con protocolos de ITO diferentes^(7,9).

Más allá de los resultados en el corto plazo, todavía no existe información suficiente sobre en qué medida se mantiene la desensibilización con los años, o en hasta qué punto se puede conseguir una tolerancia completa que permita al paciente desentenderse de si consume o no huevo con regularidad. En cuanto a la seguridad, parece haber una relación beneficio-riesgo favorable si se considera que los efectos adversos suelen ser leves y fáciles de tratar, pero deben tenerse en cuenta también los inconvenientes como las reacciones anafilácticas, sobre todo en la fase de inducción, o la posible asociación con el desarrollo de esofagitis eosinofílica⁽¹⁰⁾.

En nuestra consulta de alergia alimentaria pediátrica, tras alguna experiencia previa de ITO con clara de huevo cruda, se optó por utilizar a partir de 2015 OVO-DES NM, un preparado comercial de clara de huevo deshidratada que aportaba ventajas en cuanto a una dosificación precisa, seguridad microbiológica y almacenamiento sin refrigeración⁽⁸⁾. Al suministrarse en una caja contenedora con envases con las dosis necesarias para cada semana de tratamiento, se facilitaba la administración en el domicilio del paciente y reducía la posibilidad de errores de dosificación. La clara de huevo deshidratada ha sido utilizada con éxito en varios ensayos clínicos de ITO con huevo tanto en pautas lentas como rápidas⁽¹¹⁻¹³⁾. Nuestro protocolo se basó en el empleado por Ruiz García y cols.⁽¹⁴⁾ en un estudio prospectivo abierto realizado con el mismo producto.

Los resultados de nuestro estudio se encuentran en línea con los datos publicados de ensayos clínicos de ITO con huevo, en los que se alcanza una desensibilización completa en aproximadamente el 80% de los pacientes, notablemente superior a la esperada en la evolución natural de la enfermedad^(7,9,14). Los efectos secundarios, aunque frecuentes, fueron mayoritariamente leves y controlables con antihistamínicos, sin llegar a registrar reacciones graves ni precisar tratamiento con adrenalina. Una peculiaridad de nuestro protocolo era que, en la fase de mantenimiento, a partir de los tres meses tras la inducción se permitía una ingesta mínima de dos huevos a la semana si el paciente se mantenía libre de síntomas,

frente a las pautas más habituales de un huevo cada dos días o de tres huevos a la semana⁽¹⁵⁾. Esta mayor flexibilidad se debió a la dificultad expresada por varios pacientes y sus familias para conseguir una ingesta más frecuente por la aversión al huevo que manifestaban. No parece que esta mayor flexibilidad empeorara los resultados, dado que todos los pacientes que consiguieron desensibilización completa tras la inducción la mantuvieron durante el seguimiento.

El descenso en los niveles de IgE específicas a huevo en los pacientes que logran la desensibilización completa ha sido descrito previamente en otros estudios⁽¹⁶⁻²¹⁾. También se ha descrito un aumento en los niveles de IgG4 a huevo⁽¹⁹⁻²¹⁾, aunque este último aspecto no fue evaluado en nuestro estudio. Sin embargo, no parece que los mecanismos inmunológicos por los que se alcanza la desensibilización dependan de estos cambios, ya que se ha visto que no aparecen inmediatamente tras la fase de inducción, sino varios meses después⁽¹⁷⁾.

Este trabajo presenta importantes limitaciones, dado su pequeño tamaño muestral y que no se trata de un ensayo clínico con grupo control. Se puede considerar un estudio de práctica clínica con utilidad para generar pruebas en el mundo real (*Real World Evidence*). Dado que es bien conocida la evolución natural de la AH en ausencia de este tipo de tratamientos, la publicación de la experiencia clínica con las distintas pautas de ITO a huevo puede mejorar notablemente el conocimiento actual disponible, que se basa en unos pocos ensayos clínicos de pequeño tamaño. Esto es especialmente relevante para valorar su seguridad, puesto que efectos adversos poco frecuentes son difíciles de detectar y cuantificar en series de pocos pacientes. Como fortaleza del estudio podemos señalar el tiempo de seguimiento, dado que son pocos los estudios que superan el año de seguimiento, frente a una mediana superior a los dos años en el nuestro.

Como conclusión, en nuestro estudio la ITO con clara de huevo deshidratada se mostró eficaz y bien tolerada en la práctica clínica para inducir desensibilización completa y mantenida en el tiempo en población pediátrica con AH. Son necesarios más estudios para confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo, así como para comparar entre sí las distintas pautas de ITO con huevo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2014; 69: 992-1007.

2. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KEC, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*. 2016; 71: 350-7.
3. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1413-7.
4. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 492-9.e8.
5. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, Hodes M, Gore C, Warner JO, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45: 1621-36.
6. Bacal LR. The Impact of Food Allergies on Quality of Life. *Pediatr Ann*. 2013; 42: e151-5.
7. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4: CD010638.
8. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45: 393-404.
9. de Silva D, Rodríguez del Río P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Węgrzyn A, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022; 77: 1852-62.
10. Mori F, Giovannini M, Barni S, Jiménez-Saiz R, Munblit D, Biagioni B, et al. Oral immunotherapy for food-allergic children: A pro-con debate. *Front Immunol*. 2021; 12: 636612.
11. Pérez-Rangel I, Río PR del, Escudero C, Sánchez-García S, Sánchez-Hernández JJ, Ibáñez MD. Efficacy and safety of high-dose rush oral immunotherapy in persistent egg allergic children: A randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118: 356-64.e3.
12. Escudero C, Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Pérez-Rangel I, Pérez-Farínós N, García-Fernández C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45: 1833-43.
13. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 532-9.
14. Ruiz Garcia M, Haroun E, Landivar ME, Torres Hernandez JA, Sastre J. Commercial dehydrated egg white for specific oral tolerance induction (SOTT): an easier treatment for egg allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22: 529-31.
15. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part II: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and egg. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27: 279-90.
16. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 199-205.
17. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: One year follow up. *Allergol Int*. 2010; 59: 43-51.
18. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24: 66-74.
19. García Rodríguez R, Urrea JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41: 1289-96.
20. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized, IgE-based dosing of egg oral immunotherapy is associated with the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 444-50.
21. Martín-Muñoz MF, Belver MT, Alonso Lebrero E, Zapatero Remón L, Fuentes Aparicio V, Piquer Gibert M, et al. Egg oral immunotherapy in children (SEICAP I): Daily or weekly desensitization pattern. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 81-92.