



Universidad de
La Laguna

“ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA”

RESULTADOS DE UN PROTOCOLO DE INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA ORAL COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Tesis doctoral de:

Guacimara Lucía Hernández Santana

Bajo la dirección de:

Arturo Hardisson de la Torre
Fernando de la Torre Morín

Doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y
Calidad de Vida por la Universidad de La Laguna

Tenerife, 2021

1

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

*Serás capaz de lograr lo que sea
si tu entusiasmo no tiene límites...*

2

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

A mis padres y mi hermano,
por ser mi mejor ejemplo, mi mayor inspiración;
y, por creer siempre en mi

A mi pequeña familia,
por dar sentido a mi vida

A mis estrellas,
por darme fuerza para seguir adelante

3

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Agradecimientos:

A mis niños y a sus familias,

que son los verdaderos protagonistas de este trabajo; puedo decir con orgullo, que esta es una pequeña muestra de una gran cantidad de ganadores que han superado y siguen superando su alergia diariamente con nosotros.

A los Drs Arturo Hardisson y Fernando de la Torre Morín,

por su respaldo y confianza durante la dirección de este trabajo.

Al Dr Robaina,

por estar al mando de nuestro equipo y, darme el empuje y libertad para volar sola.

A Eva y Juan,

por ser adjuntos, compañeros, guías y por esos momentos de risas tan necesarios.

A mis compinches de la Unidad de alergia alimentaria, Elena y Cris, por todo lo que hemos compartido y seguimos viviendo cada día.

A mis compañeros FEAS y residentes del Servicio Alergología del Hospital Universitario Nuestra Sra de Candelaria,

por compartir motivación y ser parte del camino.

A mis enfermeras,

por el cariño y profesionalidad que demuestran cada día en su labor; y, por ser un excelente apoyo. En especial a Carmen Gloria, D.E.P, que *me dio la mano cuando empecé a andar en este camino...*

Al resto del equipo del Servicio de Alergia,

por su labor diaria que, ha hecho posible que este trabajo sea una realidad.

Al Dr Solís y resto del equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría de nuestro hospital,

por su inestimable entrega diaria en los casos más difíciles, y; por acogerme en su Unidad haciéndome sentir “como en casa”.

Al resto de mis compañeros de vida,

por haber estado a mi lado y por apoyarme en todo.

4

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

ABREVIATURAS:

PLV: Proteínas de leche de vaca

APLV: Alergia a proteínas de leche de vaca

ALA: Alfa-lactoalbúmina

BLG: Beta-lactoglobulina

BSA: Albúmina sérica bovina

IgE: Inmunoglobulina E

OIT: Inmunoterapia oral

SLIT: Inmunoterapia sublingual

ITO: Inducción a la tolerancia oral

DS: Desensibilización

PT: Prick test

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Esta obra tiene licencia [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 

©

6

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	9
	I.1 Concepto.....	10
	I.2. Historia del consumo de leche.....	11
	I.3. Biología y composición de la leche.....	13
	I.4. Alergenicidad.....	15
	I.5. La leche como alimento.....	17
	I.5.1 Requerimientos nutricionales.....	17
	I.5.2 Nutrición en la infancia.....	18
	I.5.2.1. Alimentación en el lactante.....	19
	I.5.2.2. Lactancia materna.....	21
	I.5.2.2. Lactancia artificial o con fórmula.....	22
II.	ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA.....	25
	II.1. Reseña histórico-evolutiva.....	26
	II.2. Epidemiología.....	28
	II.3. Patogenia.....	34
	II.3.1 Generalidades de la alergia alimentaria.....	36
	II.3.2 Alergia alimentaria mediada por IgE.....	40
	II.3.3 Alergia alimentaria no mediada por IgE.....	42
	II.4. Clínica.....	43
	II.4.1 Alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE.....	43
	II.4.2 Manifestaciones clínicas por órganos.....	44
	II.4.2.1 Síntomas cutáneos.....	44
	II.4.2.2 Síntomas digestivos.....	45
	II.4.2.3 Síntomas respiratorios.....	47
	II.4.2.4 Anafilaxia.....	48
	II.5. Diagnóstico.....	51
	II.5.1 Anamnesis.....	51
	II.5.2 Exploración física.....	53
	II.5.3 Determinación de IgE específica.....	54
	II.5.3.1 Pruebas cutáneas intraepidérmicas o prick test.....	54
	II.5.3.2 Determinación de IgE específica sérica.....	55
	II.5.4 Test de exposición oral controlada.....	56
	II.5.5 Otras pruebas diagnósticas.....	58
	II.6. Evolución.....	61
	II.6.1. Factores asociados a alergia persistente a leche de vaca.....	62
	II.6.1.1 Niveles de IgE específica y tamaño de prueba cutánea.....	62
	II.6.1.2 Factores genéticos.....	62
	II.7. Prevención.....	64
	II.8. Opciones terapéuticas.....	67
	II.8.1 Dieta de eliminación.....	67
	II.8.2 Fórmulas de sustitución de leche de vaca.....	68
	II.8.2.1 Lactancia materna.....	68
	II.8.2.2 Leche de otros mamíferos.....	68
	II.8.2.3 Fórmulas de sustitución.....	68
	II.8.2.3.1 Fórmulas hidrolizadas.....	69
	II.8.2.3.2 Fórmulas vegetales.....	70
	II.8.3 Manejo de reacciones adversas.....	71
	II.8.4 Inducción a la tolerancia.....	71
	II.8.4.1 Inmunoterapia oral.....	71
	II.8.4.2 Otros tipos de inmunoterapia.....	76
	II.8.4.3 Terapia dietética con leche de vaca sometida a calor.....	77
	II.8.4.4 Tratamientos coadyuvantes.....	77
	II.8.4.5 Otro tipo de terapias.....	77

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.9. Calidad de vida y entorno.....	79
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	81
IV. OBJETIVOS.....	83
IV.1 Objetivos principales.....	84
IV.2 Objetivos secundarios.....	84
V. PACIENTES.....	86
V.1 Criterios de inclusión.....	87
V.2 Criterios de exclusión.....	88
VI. MÉTODOS.....	89
VI.1. Etapa 1: Muestra de pacientes.....	91
VI. 2 Etapa 2: Protocolo de inducción a la tolerancia oral (ITO).....	95
VI.2.1. Indicaciones para la inclusión en procedimiento de ITO.....	95
VI.2.2. Contraindicaciones para la realización de ITO.....	95
VI.2.3. Requisitos para el procedimiento.....	96
VI.2.4. Protocolo: ¿un traje a medida?.....	97
VI.2.5. Datos analizados en relación al procedimiento.....	101
VI. 3. Etapa 3: Tolerancia clínica a corto plazo.....	103
VI.4. Etapa 4: Tolerancia clínica a largo plazo.....	104
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	105
VII.1 Antecedentes personales de los pacientes.....	106
VII.2 Características clínicas de los pacientes.....	109
VII.3 Variables evaluadas al inicio del tratamiento.....	113
VII.4 Variables analizadas durante el proceso de desensibilización.....	121
VII.5 Resultado final del tratamiento de inducción a la tolerancia.....	129
VII.6 Seguimiento tras proceso de inducción a la tolerancia.....	131
VII.7 Evolución de pruebas cutáneas en prick test y valores de IgE específica para leche de vaca y otras fracciones proteicas. Resultados de IgG4.....	134
VII.8 Contraste de variables y éxito del procedimiento.....	146
VII.8.1 Relación entre AP asma y éxito de la desensibilización (DS).....	146
VII.8.2 Relación entre reacción inicial (anafilaxia) y éxito DS.....	147
VII.8.3 Relación entre edad del paciente y éxito DS.....	148
VII.8.4 Correlación entre PT iniciales y éxito DS.....	149
VII.8.5 Correlación entre IgE específicas iniciales y éxito DS.....	151
VII.9. Contraste de variables y reacciones durante el procedimiento.....	155
VII.9.1 Relación entre AP asma y reacciones.....	155
VII.9.2 Relación entre reacción inicial (anafilaxia) y reacciones.....	156
VII.9.3 Correlación entre PT iniciales y éxito DS.....	156
VII.9.4 Correlación entre IgE específicas iniciales y éxito DS.....	159
VII.10 Contraste de variables y duración del procedimiento.....	164
VII.10.1 Relación entre AP asma y duración del procedimiento.....	164
VII.10.2 Relación entre reacción inicial (anafilaxia) y duración del procedimiento ..	165
VII.10.3 Correlación entre PT iniciales y duración del procedimiento.....	165
VII.10.4 Correlación entre IgE específicas iniciales y duración del procedimiento ..	167
VIII. CONCLUSIONES.....	170
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	173
X. ANEXOS.....	191

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

I. INTRODUCCIÓN

9

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Concepto:

Una reacción alérgica de tipo alimentario implica el desarrollo de una respuesta inmunológica dirigida a un alimento ⁽¹⁾. El instituto Nacional de Alergia y Enfermedades infecciosas americano (NHIA) definió la alergia a alimentos, en el año 2010, como “efecto adverso en la salud que surge después de una respuesta inmunológica específica que se reproduce tras la exposición a aun alimento” ⁽²⁾ ⁽³⁾. Durante años se ha intentado unificar criterios debido a la confusión que siempre ha existido en base no solo al concepto de alergia a alimentos, sino también a la hora de su clasificación, métodos diagnósticos y/o terapéuticos utilizados en su manejo.

Aunque los datos de prevalencia en alergia alimentaria pueden variar teniendo en cuenta distintos factores como la población a estudio, franja de edad, exposiciones dietéticas, métodos de evaluación utilizados, entre otros ⁽⁴⁾; estudios recientes ofrecen cifras que establecen que la alergia alimentaria está en aumento, documentándose tasas de hasta un 10% de la población ⁽⁵⁾.

Existen factores de riesgo, no sólo a nivel genético sino que, simultáneamente, se están dilucidando otros a nivel epigenético y/o ambiental; todos estos avances representan ventajas potenciales a la hora de establecer estrategias de prevención y tratamiento dirigidas a los pacientes afectos. Por otro lado, se están desarrollando estudios centrados en la fisiopatología de la enfermedad que se centran en aspectos como una interacción compleja de la barrera epitelial, respuestas inmunes específicas no solo a nivel sistémico sino también en mucosas, la implicación del microbioma del individuo y/o la vía de exposición implicada; y, como participan en el desarrollo de “alergia y/o tolerancia” ⁽⁵⁾.

El aumento en la frecuencia del fenómeno de alergia a alimentos, puede estar convirtiéndose en un problema de salud pública; no solo por el riesgo para la salud que conlleva sino también por como se ve afectada la calidad de vida tanto del paciente como de su entorno directo (familia, amigos, entorno escolar y/o laboral...etc). El

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

estándar terapéutico en la actualidad, es la dieta de evitación estricta del alimento implicado, así como de alimentos que pudiesen contenerlo en cualquier cantidad y/o presentación. Por el momento, no existe ninguna otra terapia regulada y avalada científicamente que modifique el curso de la enfermedad; si bien, la inmunoterapia oral (y/o desensibilización) representa el futuro del manejo de esta patología. Se están desarrollando otros tipos de inmunoterapia (subcutánea, epicutánea...etc), así como otros procedimientos destinados a mejorar la eficacia; dentro de ellos puede destacarse la adición de coadyuvantes, fármacos biológicos (omalizumab, anticuerpo humanizado anti-IgE) ...etc. El fin de estos procedimientos es inducir la tolerancia oral o desensibilización al alimento implicado ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

I.2. Historia del consumo de leche:

La aparición de una alergia alimentaria está influida por diversos factores ⁽⁴⁾, entre ellos destaca la exposición al alimento claramente marcada por aspectos socio-culturales y hábitos culinarios.

El consumo humano de leche de origen animal comenzó hace más de diez mil años, coincidiendo con la conocida como “*revolución neolítica*”, que trajo consigo un cambio importante en las sociedades. El modelo de subsistencia pasó de estar basado en una mera supervivencia con actividades basadas en la caza, recolección, pesca...etc; a un estilo de vida sedentario y desarrollo de otra política económica. Comenzaron a desarrollarse actividades dirigidas a explotar recursos alimentarios naturales, mediante la aparición de la agricultura y la ganadería. Esta época se caracteriza por cambios muy importantes como pueden ser:

- Domesticación de animales y cultivo de plantas.
- Abandono del estilo de vida nómada al sedentarismo.
- Comercio.
- Actividades laborales definidas.
- Estratificación social.

La sociedad comenzó a explotar los recursos alimentarios naturales ofrecidos por estas especies animales, entre ellos el consumo de leche de vaca y otros mamíferos.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Esto fue consecuencia de la domesticación de cabra, oveja y vaca fundamentalmente. Estos cambios trajeron consigo muchos cambios evolutivos, culturales y antropológicos que le permitieron al ser humano abandonar un estilo de vida itinerante facilitando el asentamiento y creación de núcleos “poblacionales”⁽⁸⁾.

El consumo continuado de leche una vez finalizado el amamantamiento trajo consigo, a su vez, adaptaciones genéticas que permitían continuar aprovechando las propiedades nutritivas de la leche y sus derivados. El tubo digestivo tiene la función de escindir este alimento convirtiéndolo en moléculas fácilmente digeribles y absorbibles por la mucosa intestinal; un papel relevante tiene la lactasa que es la enzima encargada de degradar la lactosa (azúcar principal de la leche). Después del destete comienza a descender el nivel de expresión de la lactasa siendo muy bajo en todos los mamíferos adultos, con la destacada excepción de los seres humanos. La persistencia de lactasa que otorga la capacidad de digerir la lactosa en la edad adulta y, supuso una presión selectiva que permitió una adaptación genética a una innovación cultural. Este tema ha sido objeto de múltiples estudios, se sabe que la persistencia de lactasa es muy variable entre poblaciones y que están involucradas diversas mutaciones a su vez relacionadas con factores como: culturales, nutricionales, ambientales. La correlación entre las mutaciones descritas hasta el momento relacionadas con la persistencia de lactasa y las poblaciones de pastores consumidores de leche apoyan este proceso co-evolutivo entre un rasgo cultural (lechería) y un rasgo genético. Esta característica proporciona un buen ejemplo de la adaptación dietética que conllevó el período neolítico⁽⁹⁾; y, de manera progresiva, se han ido describiendo diversos alelos relacionados con la persistencia de lactasa, observando una gran diversidad en la distribución geográfica de cada uno de ellos. Aunque se ha intentado especular acerca de que el origen de estas mutaciones se relacione con las regiones de mayor presencia de estas, existen datos que demuestran que los procesos demográficos y de selección pueden desplazar las distribuciones de frecuencia lejos de su ubicación de origen⁽¹⁰⁾.

En los inicios de su consumo, la leche era muy difícil de conservar y se tomaba fundamentalmente fresca y/o en forma de quesos. *Franz Von Soxhlet*, un químico de origen alemán propuso por primera vez en 1886 que la leche podría ser susceptible de pasteurización; este proceso supondría un beneficio muy importante permitiendo la

12

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

conservación y transporte en largas distancias de leche y derivados. La importancia de su consumo e incorporación en la dieta de manera habitual, ha conducido al desarrollo de múltiples avances tecnológicos dirigidos al procesamiento de leche para aprovechar sus beneficios nutricionales y, técnicas para su transformación y/o producción de otros derivados. En nuestro país, la producción láctea tiene como origen, fundamentalmente, el ganado vacuno, ovino y caprino.

I.3. Biología y composición de la leche

La leche de vaca se considera un alimento básico en la alimentación del ser humano desde la etapa de lactancia hasta la edad adulta. Desde el punto de vista nutricional, la leche se considera un alimento rico en macro y micronutrientes en relación con su contenido calórico por lo que su consumo debe considerarse en todas las etapas de la vida.

Existen documentos consenso en nuestro país que van más allá y no limitan los beneficios de este alimento a su calidad nutricional; además reconocen su papel como factor beneficioso y/ protector en patologías como: hipertensión arterial, cáncer, enfermedades cardiovasculares, dentales y óseas; así como en la prevención de sobrepeso y obesidad infantil ⁽¹¹⁾.

- Componentes nutricionales y funcionales de la leche:

La leche se compone de manera cuantitativa fundamentalmente de agua; aún así, se considera un alimento con un valor nutricional total superior al equivalente de la suma de todos sus componentes por separado. Por estas características debe considerarse una bebida nutritiva. Su ingesta se recomienda de manera diaria en las principales guías de nutrición y salud, convirtiéndose en un alimento fundamental para una dieta variada y equilibrada. Desde el punto de vista dietético se considera el alimento en estado puro y natural más completo. Proporciona diversos nutrientes con funciones destacadas y beneficiosas para contribuir al estado de salud del organismo ⁽¹¹⁾:

- Agua (>80%). Se corresponde con la parte dispersante de la leche, en la cual se encuentran suspendidos o emulsionados el resto de componentes.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- **Proteínas.** Representan entre un 3-4% del contenido y se trata de proteínas de alto valor biológico y fácilmente digeribles que aportan los aminoácidos necesarios para satisfacer las necesidades humanas, incluyendo los esenciales. Se clasifican en dos grandes grupos: caseínas, que suponen un 80%; y, proteínas séricas representando un 20%. La caseína es la proteína más abundante y característica de la leche ya que es exclusiva de este alimento; su alto valor biológico se debe a su composición en aminoácidos esenciales. El procesamiento de los diversos tipos de caseína dará lugar a las características de productos fermentados, quesos y/u otras formas de leche. En las últimas décadas se han publicado trabajos en los que se describen péptidos que, aparte de su valor nutricional, actúan tanto a nivel intestinal como a nivel sistémico destacando funciones de regulación del sistema inmune, antimicrobianas, control de la tensión arterial y/o antitrombóticas ^(12,13).
- **Hidratos de carbono.** Se encuentran representados mayoritariamente por la lactosa (conocida como “azúcar de la leche”), a su vez formada por glucosa y galactosa; además de ser utilizado directamente como fuente de energía, participa en funciones tanto inmunitarias como neuronales. La lactosa es fuente de galactosa, la cual participa en la síntesis de glucolípidos cerebrósidos, gangliósidos y glicoproteínas, importantes constituyentes de membranas cerebrales; de ahí su papel relevante en el desarrollo neurológico temprano. Asimismo, la lactosa tiene un papel importante en la absorción de sustancias como el calcio, cobre y zinc ^(11,14). Aparte de la lactosa la leche se compone de otros hidratos de carbono no absorbibles, que constituyen la fibra soluble y, que promueven el crecimiento y/o mantenimiento de las bífidobacterias intestinales.
- **Grasas.** Representan el componente más variable de la leche tanto en su concentración como en su composición, con diferencias variables tanto inter como intra especies; serán las responsables fundamentales de las características organolépticas de la leche ^(11, 15)
- **Minerales.** La leche contiene múltiples elementos minerales como: sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, fósforo...etc; están presentes en forma de sales tanto orgánicas como inorgánicas. Su concentración otorga a la leche la ventaja de ser una fuente importante de estas sustancias, útiles tanto en el desarrollo y crecimiento como en el equilibrio homeostático interno ^(11, 16).

14

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Vitaminas. En la leche están presentes vitaminas tanto liposolubles (A, D, E, K) como hidrosolubles (vitaminas del complejo B y vitamina C); el consumo de leche recomendado según la edad puede cubrir ampliamente las necesidades individuales de vitaminas B12 (cobalamina), B2 (riboflavina), B1 (tiamina), B6 (piridoxina) ^(11,14).

Debe tenerse en cuenta que la composición general de la leche de vaca puede verse influenciada por múltiples factores tanto de manera natural (tiempo atmosférico, alimentación, edad, factores ambientales...) como por su manipulación, técnicas de conservación, transformación y/o procesado.

I.4. Alergenicidad

Los principales alérgenos descritos en los casos de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) son las caseínas, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina; aunque, con una incidencia más baja, se han descrito alergias a proteínas menores como pueden ser las inmunoglobulinas o albúmina de suero bovino.

Cada litro de leche de vaca contiene, aproximadamente, unos 30-35 g de proteínas, la acidificación de la leche a un pH 4.6 y/o la acción de la quimosina o rennina (proteasa que se localiza en el cuajo de la leche y es producida por la vaca) producen una división de las proteínas en dos grandes grupos: suero de leche, que contiene un 20% del total de proteínas, y; coágulo o cuajo, donde se encuentran el 80% de las mismas⁽¹⁷⁾.

Las proteínas de la leche de vaca, pueden clasificarse también utilizando la nomenclatura de alérgenos, un código internacional compuesto por el nombre del género animal correspondiente y un número que indica el orden en el que los alérgenos se han descrito.

La composición proteica de la leche de vaca y los nombres de los alérgenos incluidos en la lista internacional oficial, se muestran en Tabla I^(18,19)

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Tabla 1.

Fraction	Protein	Allergen Name	g/L	% Total Protein	MW (kDa)	Number of aa	pI
Caseins		<i>Bos d 8</i>	~ 30	80			
	Alpha ₁ -casein		12-15	29	23.6	199	4.9-5.0
	Alpha ₂ -casein		3-4	8	25.2	207	5.2-5.4
	Beta-casein		9-11	27	24.0	209	5.1-5.4
	Gamma ₁ -casein		1-2	6	20.6	180	5.5
	Gamma ₂ -casein			11.8	104	6.4	
	Gamma ₃ -casein			11.6	102	5.8	
	Kappa-casein	3-4	10	19.0	169	5.4-5.6	
Whey proteins			~ 5.0	20			
	Alpha-lactalbumin	<i>Bos d 4</i>	1-1.5	5	14.2	123	4.8
	Beta-lactoglobulin	<i>Bos d 5</i>	3-4	10	18.3	162	5.3
	Immunoglobulins	<i>Bos d 7</i>	0.6-1.0	3	160.0	-	-
	Bovine serum albumin	<i>Bos d 6</i>	0.1-0.4	1	67.0	583	4.9-5.1
	Lactoferrin		0.09	Traces	800.0	703	8.7
Total proteins			36.0	100			

aa= number of amino-acids residues per molecule

MW= molecular weight

El grupo de las caseínas se encuentra representado por 4 proteínas principales (a las que pertenece el alérgeno *Bos d 8*); mientras que en el suero destacan la alfa-lactoalbúmina (*Bos d 4*) y beta-lactoglobulina (*Bos d 5*), que son los alérgenos más importantes de esta fracción. Existe otro grupo de alérgenos, considerados menores, dentro del suero de leche: inmunoglobulinas (*Bos d 7*), albúmina sérica bovina (*Bos d 6*) y lactoferrina ⁽¹⁷⁾. La mayor parte de pacientes diagnosticados de APLV se encuentran sensibilizados a más de una proteína; la caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina son considerados los alérgenos principales y, se estima que más del 50 % de los alérgicos están sensibilizados a estas proteínas. En el caso de pacientes en los que se detecta sensibilización al grupo caseína, se ha visto que están sensibilizados a diferentes subtipos de éstas ⁽²⁰⁾.

Diferentes estudios tanto in vivo (prick test) como in vitro (RAST) dirigidos a identificar la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a diversos alérgenos combinados, en muchas ocasiones, con provocación oral (estas técnicas serán más

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

ampliamente tratadas en el apartado de diagnóstico); han permitido demostrar la frecuencia de sensibilización a las diferentes proteínas de la leche de vaca. Existen diversos patrones de sensibilización proteica en caso de pacientes con APLV. Se postula que los diferentes procesos tecnológicos y los avances de industrialización y procesado, aplicados a la leche y productos lácteos; y/o, los hábitos de consumo tan variables de los individuos alérgicos, podrían ocasionar cambios en los patrones de sensibilización. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, puede afirmarse que los alérgenos proteicos más prevalente en el caso de alérgicos a leche de vaca son las caseínas. ^(17, 20, 21,22)

I.5. La leche como alimento

I.5.1. Requerimientos nutricionales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) engloba dentro del concepto de nutrición a la ingesta de una cantidad y variedad de alimentos basada en las necesidades del organismo. Se trata de algo fundamental para alcanzar un estado de buena salud y condiciona el desarrollo tanto físico como mental del individuo. La dieta debe ser variada y equilibrada y combinarse con la práctica de ejercicio físico de manera regular.

Toda dieta equilibrada deberá cumplir los siguientes aspectos básicos:

- Aporte energético ajustado según la edad y/o necesidades de cada persona.
- Cantidad de macro y micronutrientes adecuados.
- Proporcionar una cantidad suficiente de agua y fibra.

Una nutrición deficitaria y/o incorrecta puede conducir a alteraciones de diversas esferas tanto orgánicas como sociales, como pueden ser: alteración de la respuesta inmunitaria, aumento de la vulnerabilidad a diversas patologías, alteración del rendimiento y/o productividad laboral. ⁽²³⁾

El ser humano desde que nace está en constante evolución y pasa por diferentes fases o etapas de desarrollo. Desde el nacimiento hasta la adolescencia, atraviesa una fase de crecimiento constante aunque no uniforme. Este proceso es complejo y llevará

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

consigo muchos cambios incluyendo un aumento de la talla y el peso, cambios funcionales y fisiológicos en los diferentes órganos, maduración sexual...etc. Estos cambios van a estar influidos por múltiples factores: genética, función neuroendocrina, ambiente, nutrición, entre otros.

Hay aspectos que no son modificables como puede ser la herencia genética y/o función neuroendocrina pero; en el caso de la nutrición, si puede adaptarse la alimentación para así conseguir los mejores resultados en el desarrollo de la persona. Tanto un exceso como un defecto o una composición nutricional inadecuada puede influir en el crecimiento, es imprescindible ir adaptando la alimentación a los cambios sucesivos que se suceden en la niñez, adolescencia, atapa de adulto y/o vejez.

I.5.2. Nutrición en la infancia

Durante la infancia, la relación entre alimentación y salud es fundamental; el niño se encuentra en un estado permanente de maduración y tiene lugar el crecimiento y desarrollo de los diferentes órganos y sistemas. Además, constituye una etapa significativa ya que se estructurarán los pilares fundamentales de la personalidad del individuo y su interacción con el medio que lo rodea. Se trata de un período donde las necesidades de los diferentes nutrientes son muy altas y por este motivo, existe riesgo de deficiencias con su consecuente efecto para la salud. Cualquier desequilibrio nutricional tendrá un impacto importante ocasionando, a veces, alteraciones no reversibles; una buena nutrición supondrá la base del desarrollo de un adulto sano e incluso la profilaxis de algunas patologías.

Pueden distinguirse tres grandes etapas dentro del “período de alimentación del niño” que señala el comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría en 1982 y reconoce la Asociación Española de Pediatría en documento concenso sobre alimentación ⁽²⁴⁾:

- Período de lactancia: engloba los 6 primeros meses de vida donde, según la OMS, el alimento debe ser lactancia materna en exclusiva o en su defecto fórmula artificial.
- Período de transición: es el que va desde los 6 a los 12 meses y durante el tiene lugar la introducción progresiva de la alimentación complementaria.
- Período de adulto modificado: abarca desde el año de vida hasta aproximadamente los 7- 8 años, en esta fase el niño irá adquiriendo hábitos alimentarios que se asemejarán

18

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

progresivamente a la dieta de un adulto.

I.5.2.1. Alimentación en el lactante

El lactante es el niño que se alimenta fundamentalmente de leche, comprende la etapa desde el nacimiento hasta los doce meses de vida. Desde el punto de vista nutricional, se considera al individuo muy demandante ya que esta etapa se caracteriza por ⁽²⁵⁾:

- Falta de madurez orgánica y fisiológica.
- Aumento del metabolismo.
- Rápida velocidad de crecimiento.
- Desarrollo importante tanto físico como psicosocial.

Las necesidades nutricionales del lactante se han conocido en gran medida analizando la leche materna, que a su vez representa un modelo biológico insuperable. Se acepta que la leche materna por si sola es capaz de aportar y cubrir todos los requisitos nutricionales del ser humano durante sus seis primeros meses de vida y se promulga la lactancia materna exclusiva desde organizaciones relevante como es la Organización Mundial de la Salud (OMS) ^(24,26). Esta misma Organización recomienda, si fuera posible, un mantenimiento de la lactancia materna hasta los dos años o más. A partir de los seis meses de edad una lactancia materna en exclusiva puede implicar déficit en algunos nutrientes.

Las **necesidades energéticas y aumento ponderal** se encuentran sintetizadas en esta tabla ⁽²⁷⁾:

Edad	Ingesta calórica adecuada	Ganancia de peso diario habitual
Recién nacido-6 meses	108 kcal/kg/día	15-30 gramos/día
6-12 meses	98 kcal/kg/día	15 gramos/día
12-24 meses	90 kcal/kg/día	6-8 gramos/día

Tanto las necesidades energéticas como el incremento de peso van disminuyendo con la edad, pero los requerimientos de diferentes **micronutrientes** van aumentando según las ingestas diarias recomendadas para la población española ⁽²⁸⁾:

Micronutrientes	0-6 meses	6-12 meses
Vitamina B1 (mg)	0,3	0,4
Vitamina B2(mg)	0,4	0,6
Vitamina B6 (mg)	0,2	0,4
Vitamina B12 (mg)	0,5	0,8
Niacina: Equivalentes de niacina (mg)	4	6
Folatos (µg)	70	90
Vitamina C (mg)	50	50
Ácido pantoténico (mg)	1,7	1,8
Biotina (µg)	5	6
Vitamina A: Equivalentes de retinol (µg)	375	375
Vitamina D (µg) 1 µg = 40 UI	10	10
Vitamina E (mg)	4	5
Vitamina K (µg)	2	2,5
Calcio (mg)	250	300
Fósforo (mg)	125	250
Magnesio (mg)	30	60
Hierro (mg)	7	10
Zinc (mg)	5	5
Yodo (µg)	40	50
Flúor (mg)	0,01	0,5
Selenio (µg)	10	15

Los requerimientos de **macronutrientes** de manera aproximada serían ⁽²⁹⁾:

- Proteínas: deben estar presentes a razón de 2 g/kg/día durante los primeros seis meses de vida, disminuyendo después a 1.6 g/kg/día. (A modo de recordatorio: las necesidades proteicas de un adulto sano se encuentran en 0,8-1 g/kg/día).
- Hidratos de carbono: deben representar entre 30-40% de la energía total consumida durante los primeros meses; al año de vida deben incrementarse hasta representar un 55-60% del valor calórico total (requerimientos de un adulto sano). La lactosa es el hidrato de carbono fundamental de la leche materna, en algunas fórmulas artificiales se sustituye variablemente por otros como, por ejemplo, la dextrino-maltosa.
- Lípidos: deben suponer aproximadamente entre un 40-55% del valor calórico total ingerido, disminuyendo a partir del año de vida hasta un 30-35% (porcentaje recomendado para un adulto sano). Es indispensable garantizar el aporte de ácidos grasos tanto esenciales como poliinsaturados de cadena larga; es por esto que la composición de diversas fórmulas artificiales se complementa con ácidos como el araquidónico y/o docosahexaenoico.

20

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

I.5.2.2. Lactancia materna

Como hemos señalado anteriormente la leche materna representa el alimento ideal para los lactantes sanos desde el nacimiento hasta los seis meses de vida. En general aporta beneficios no solo a nivel nutricional sino también en otras esferas como pueden ser inmunológica, antiinflamatoria y antiinfecciosa (IgA, lactoferrina, lisozima); y, por otro lado, ventajas tanto psicológicas como económicas. Se trata de un alimento asequible lo que propicia que el lactante tenga alimento suficiente. A su vez aporta efectos positivos en la prevención de enfermedades potencialmente graves como algunos tipos de cáncer tanto maternos como infantiles ^(26, 27, 29, 30). Muchos de estos beneficios han sido observados en niños con lactancia prolongada más allá de los 12 meses de edad ⁽³¹⁾.

Se recomienda un inicio precoz de la lactancia materna (LM) después del parto, preferentemente durante las primeras horas; si es posible, se evitará la toma de suero y/o biberón de fórmula previo al inicio de la lactancia. Esto beneficiaría la estimulación temprana de la secreción de leche así como supondría un aspecto positivo para el establecimiento del vínculo madre-hijo. La lactancia puede establecerse tanto a demanda como controlada, pero cuando se hace a demanda parece tener más ventajas sobretodo durante el primer mes de vida.

La OMS hace algunas recomendaciones dirigidas a una LM exitosa, entre las que aparecen:

- La lactancia debe iniciarse en la primera hora de vida.
- Debe ser a demanda tanto de día como de noche.
- Se evite el uso de chupetes y/o biberones.
- A partir del sexto mes, cuando se inicie la introducción de la alimentación complementaria, no debe reducirse la LM.

En cada toma podrá ofrecerse uno o los dos pechos y, en el caso en que se ofrezcan los dos, se comenzará por el último que hubiese tomado el bebé en la toma anterior. El 90-95% de la leche se obtiene en los 5 primeros minutos así que el tiempo recomendable de las tomas oscilaría entre 8 y 10 minutos.

21

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La madre gestante realizará una dieta variada y equilibrada, combinada con un estilo de vida normal, evitando situaciones de estrés en la medida de lo posible. Algunos alimentos deberían ser restringidos por la posibilidad de efectos potencialmente negativos para el lactante; ejemplos de estos pueden ser el alcohol, el café y el tabaco.

Se llevará a cabo, si las condiciones tanto maternas como del bebé lo permiten, una lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses, realizando revisiones antropométricas regulares del niño.

Existen algunas situaciones que podrían contraindicar la lactancia materna:

- Madres drogadictas.
- Infección por VIH.
- Galactosemia.
- Tuberculosis activa.
- Enfermedades oncológicas con grave afectación de la madre o en tratamiento activo con quimioterapia.
- Pacientes homocigotos de fibrosis quística por la elevada concentración de cloruro sódico en la leche.
- Enfermedades psiquiátricas o psicosis graves.

I.5.2.3. Lactancia artificial o con fórmula.

Las fórmulas para lactantes o fórmulas de inicio representarán la alimentación durante la etapa de lactante, siempre que no sea posible la lactancia materna; ya sea por alguna contraindicación, imposibilidad por parte de la madre y/o el bebé o por decisión propia. Se trata de fórmulas lácteas elaboradas a partir de la leche de vaca y sustituirán y/o complementarán la leche materna durante los seis primeros meses de vida. Las fórmulas de inicio podrán complementar a otros alimentos durante el segundo semestre de la vida o podrán ser sustituidas, a su vez, por fórmulas de continuación ⁽²⁷⁾.

Las fórmulas de continuación son menos sofisticadas que las fórmulas de inicio, ya que el desarrollo de los órganos del niño y sus sistemas metabólicos así lo permiten. Pueden tener mayor densidad calórica y, aumentan el contenido proteico y de calcio y

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

fósforo; deben estar enriquecidas con hierro⁽³³⁾.

Estas fórmulas se han modificado para que se parezcan lo más posible a la leche materna fundamentalmente en el contenido proteico, teniendo en cuenta las características del lactante en cuanto a la concentración renal y el metabolismo de los aminoácidos en general; se ha invertido la relación caseína/seroproteínas que oscilan entre 20/80 hasta 40/60 según diferentes fabricantes.

Tabla III. Comparación de la composición de la leche humana, fórmula estándar y fórmula de continuación

	<i>Leche materna</i>	<i>Leche para lactantes</i>	<i>Leche de continuación</i>	<i>Leche de vaca</i>
	<i>(por 100 ml)</i>			
Energía (kcal)	62-70	60-70	60-70	68
Proteínas (g)	0,9-1,0	1,8-3	1,8-3,5	3,5
Caseína/seroproteínas	40/60	40/60	80/20	82/18
Grasas (g)	3,8	4,4-6	4-6	3,7
Ácido linoleico (g)	0,38	0,3-1,2	0,3-1,2	0,06
Hidratos de carbono (g)	7,1	9-14	9-14	6,1
Lactosa (g)	6,5	>4,5	>4,5	5,0
Sodio (mg)	16	20-60	20-60	95
Potasio (mg)	53	60-160	60-160	89
Calcio (mg)	29-34	50-140	50-140	120
Fósforo (mg)	14	25-90	25-90	92
Hierro (mg)	0,05-0,1	0,3-1,3	0,6-2	0,05

En esta tabla⁽³³⁾ se muestra una comparativa de la composición y características de la leche materna, leche de vaca y fórmula de inicio y fórmula de continuación.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La federación internacional de Sociedades Pediátricas de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (FISPGHAN) consta de un comité internacional de expertos en nutrición infantil que, en el año 2005 y a petición de la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura), definió una serie de recomendaciones para la composición de las fórmulas ⁽³⁴⁾.

En el año 2014, la Autoridad Europea sobre Seguridad de los Alimentos (EFSA) definió unas normas para la composición ⁽³⁵⁾ de las fórmulas indicadas a partir de los 6 meses de edad (fórmulas de continuación), así como de las leches conocidas como “de crecimiento” (dirigidas a niños mayores de un año). Estas recomendaciones se basan en las diferencias en los requerimientos nutricionales y en el desarrollo metabólico, existentes entre lactantes de 6 a 12 meses con respecto a niños pequeños de entre 1 y 3 años de edad.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II. ALERGIA A PROTEÍNAS
DE LECHE DE VACA

25

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II. ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

II.1. Reseña histórico-evolutiva:

Se desconoce cuándo y dónde apareció el primer caso de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV); al hacer una búsqueda bibliográfica comienzan a aparecer casos publicados en revistas científicas alrededor de los años cincuenta. Lo que comenzó siendo un problema anecdótico ha aumentado su casuística de modo casi alarmante en las últimas décadas.

En las primeras publicaciones recogidas se hace referencia a esta patología bajo títulos como:

- *“El papel de la leche de vaca en la alergia gastrointestinal de los niños”* ⁽³⁶⁾.
- *“Alergia a proteínas de leche de vaca en niños”* ⁽³⁷⁾.
- *“Tratamiento de la alergia a leche de vaca en lactantes”* ⁽³⁸⁾.

Existen muchas publicaciones de este tipo a partir de la década de los cincuenta, se trata de publicaciones en diversas localizaciones geográficas en revistas científicas de diversas temáticas médicas: alergia, pediatría, digestivo...etc. Muchos de estos artículos no están accesibles en la red así que se desconocen criterios clínicos, diagnósticos y/o terapéuticos, así como su diseño científico.

En los años setenta aparecen publicados artículos que no representan casos aislados, sino que agrupan series de casos con probable diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca, según los criterios de inclusión propuestos. Además, hay estudios que empiezan a distinguir cuadros clínicos diversos relacionados con la leche de vaca que podrían estar producidos por diferentes mecanismos inmunopatogénicos ^(39,40).

La APLV y la alergia alimentaria en general, podrían considerarse patologías que han multiplicado su incidencia en las últimas décadas y; por este motivo, desde que estas enfermedades comienzan a “crecer” comenzaron a plantearse hipótesis acerca de su etiopatogenia y el papel de factores predisponentes para su desarrollo ⁽⁴¹⁾.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

De manera paulatina se van sucediendo multitud de estudios que se dirigen también a plantear un manejo y/o desarrollo de opciones de tratamiento para estos pacientes.

En la década de los ochenta se comenzó a plantear la inducción a la tolerancia en pacientes con alergias alimentarias; *Patriarca et cols*, fueron algunos de los pioneros en esta parcela aún tan novedosa como es la inmunoterapia o desensibilización en pacientes afectos de alergias alimentarias.

En 1984 estos autores publican un artículo ⁽⁴²⁾ en el que se presenta una serie de 19 pacientes con alergia a diversos alimentos (leche, huevo, pescado y naranja) que son sometidos a un proceso de inducción a la tolerancia oral: catorce, de los quince que completaron el tratamiento de modo adecuado, finalizaron con éxito la terapia. Los protocolos de inducción tuvieron una duración variable de entre tres y doce meses, obteniéndose resultados satisfactorios en un 93.3% de esta serie de casos.

De manera paulatina otros investigadores dirigían sus estudios a la identificación de proteínas alergénicas más frecuentes en las fuentes alimentarias, sus posibles vías de sensibilización, factores predisponentes al desarrollo de una reacción, presentación sistémica y/u orgánica de los síntomas alérgicos y; ya se planteaban incluso la manera de “modificar” estos alérgenos potenciales con el fin de disminuir y/o eliminar su capacidad inmunogénica ⁽⁴³⁾.

Además de conocer a fondo la alergia a proteínas de leche de vaca, también se va optimizando su manejo, y se va favoreciendo el desarrollo de fórmulas de alimentación denominadas inicialmente como “hipoalergénicas” ⁽⁴⁴⁾ para que los niños que no toleren leche de vaca tengan algún sustituto dietético. En el tiempo estas fórmulas se irán mejorando nutricionalmente para evitar posibles y carencias y sus consecuencias clínicas en el desarrollo y/o crecimiento del niño, sobretodo en la época de lactante donde no se ha comenzado con la diversificación alimentaria.

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

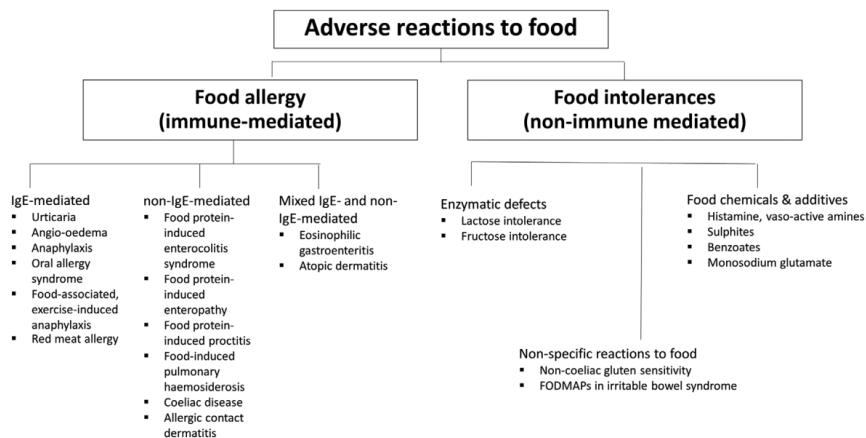
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.2. Epidemiología:

Los datos de **prevalencia** de alergia alimentaria, tal y como se argumentó en la introducción, están directamente influenciados por factores diversos (muestra poblacional a estudio, metodología diagnóstica, exposición al alérgeno, edad de los pacientes...etc); pero últimas revisiones unos datos que rondan aproximadamente un **10%** de la población ^(4,5).

La alergia alimentaria así como otros tipos de intolerancias a alimentos se están incrementando y suponen un problema de salud pública que afecta especialmente a la población infantil. La alergia implica una reacción mediada por mecanismos inmunológicos que se produce como respuesta al contacto con algunos alimentos. En el caso de las intolerancias los mecanismos subyacentes implicados en su patogenia suelen ser de otros tipos como metabólicos, tóxicos, farmacológicos o indefinidos; esto aparece sintetizado en la siguiente figura ⁽⁴⁵⁾:



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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

El pico máximo de prevalencia de alergia durante la infancia se sitúa alrededor de un año de edad, descendiendo progresivamente a lo largo de la niñez. Los bebés lactantes se encuentran expuestos a la proteína de leche de vaca tanto a través de la dieta materna, si están amamantados, como a través de las fórmulas infantiles; por este motivo **la leche de vaca es el desencadenante más común de alergia en niños pequeños, seguido del huevo de gallina** ^(46,47). Puede considerarse, asimismo, que la leche de vaca es la causa más frecuente de intolerancia alimentaria ⁽⁴⁵⁾.

Puede afirmarse que la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) aparece de manera temprana en la vida y su prevalencia se está incrementando notablemente sobretodo en países desarrollados ⁽⁴⁸⁾.

La información de la que se dispone en cuanto a prevalencia de este fenómeno está limitada, ya que los estudios disponibles no tienen criterios diagnósticos claros establecidos que permitan comparar resultados. Además, tampoco se han unificado las características clínicas que se engloban bajo el concepto de alergia a proteínas de leche de vaca.

Al revisar la literatura pueden encontrarse estudios en los que se utiliza diferentes métodos para la clasificación de pacientes y, en muchos casos, se mezclan conceptos y cuadros clínicos totalmente diferentes (alergia mediada por IgE y cuadros de alergia no mediada por IgE) que quedan englobados erróneamente bajo el concepto de APLV.

Podría extraerse la conclusión de que el estado actual de esta enfermedad dificulta el conocimiento de la incidencia real de la misma; se debe fundamentalmente a la falta de criterios diagnósticos universalmente aceptados, la rápida evolución de la enfermedad y la existencia de diferentes fenotipos clínicos.

En España se han realizado estudios de prevalencia que pueden ofrecer datos orientativos, se puede destacar el denominado “Alergológica”. La primera edición de este estudio tuvo lugar hace más de 25 años y la última edición ha sido llevada a cabo en el año 2015, diez años después del anterior (2005). El informe Alergológica 2015 ⁽⁴⁹⁾ es un estudio que ofrece los resultados de un proyecto que lidera la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) junto a FAES FARMA, y que surge frente a la necesidad de actualizar las referencias epidemiológicas de la enfermedad

29

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

alérgica en nuestro país. El resultado es una publicación de alto nivel científico que ha sido posible debido a la colaboración de alergólogos que aceptaron participar en la fase de recogida de datos y al soporte del comité científico de la SEAIC.

La última edición de *Alergológica* ⁽⁴⁹⁾ consta de tres partes y está dirigida a ofrecer una visión general del estado actual de la especialidad. Los **datos epidemiológicos** se tratan en el segundo apartado y, las conclusiones más relevantes en cuanto a la **población pediátrica de nuestro país** ⁽⁵⁰⁾ serán detalladas a continuación:

- La alergia alimentaria supone la tercera causa de enfermedad alérgica diagnosticada en la consulta del especialista.

- En España la alergia alimentaria en la población infantil es más prevalente en el sexo masculino, 54.6%; mientras que cuando aparece en la edad adulta predomina en mujeres (60%).

- Los pacientes pediátricos afectados de alergia alimentaria en su mayoría tenían antecedentes de atopia en familiares de primer grado y, aunque en distintas proporciones, estaban afectados de alguna otra enfermedad alérgica (dermatitis atópica, rinitis y/o asma bronquial).

- Se recogieron datos de asistencia médica durante un trimestre en alérgicos a alimentos, estimando aproximadamente:

* El 74% precisó atención en su pediatra o médico de cabecera

* El 29.5% visitó a su especialista al menos 1.6 visitas.

* El 49.5% requirió atención en un servicio de urgencias con una media de 1.3 visitas.

* Un 5.2% de pacientes requirió ingreso hospitalario en el año previo a la recogida de datos, con una estancia media de entre 2 y 5 días.

* Los alimentos mayoritariamente implicados en el diagnóstico de alergia alimentaria son: leche, frutas, huevo y frutos secos. La figura ⁽⁵⁰⁾ detallada a continuación muestra la prevalencia de los diversos alimentos comparando con la

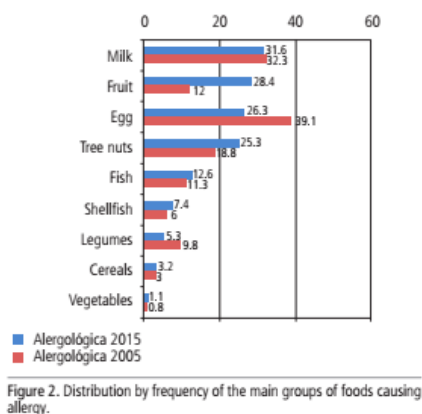
30

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

anterior edición de Alergológica (2005). Aproximadamente un 33.3 % de pacientes eran alérgicos a más de un alimento.



- En lo que respecta a la presentación clínica, puede resumirse:

* Un 59.4% de los pacientes que consultan por reacción adversa tras ingesta alimentaria solicitan valoración clínica tras el primer episodio; no habían tenido otras reacciones previas en relación con alimentos.

* En el año previo a la recogida de datos, los pacientes tenían una media de 2 episodios de reacciones agudas tras ingesta de alimentos.

* Los síntomas de presentación clínica (detallados en la figura ⁽⁵⁰⁾ presentada a continuación) más frecuentes fueron de tipo cutáneo y/o digestivo, con una prevalencia de anafilaxia de un 7.5 %.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

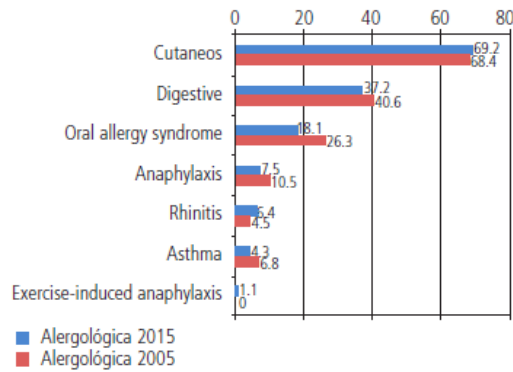


Figure 3. Clinical manifestations of food allergy.

- La medida terapéutica mayoritariamente adoptada por los especialistas en “Alergológica 2015”, es la dieta de restricción estricta del alimento implicado. A aproximadamente la mitad (48.8%) de los pacientes diagnosticados de alergia a alimentos, se le prescribió un autoinyector de adrenalina. Se recetaron antihistamínicos en el 87% de los casos y corticosteroides (tópicos y/o sistémicos) en un 46.4%.

Al comparar las diversas ediciones de este estudio epidemiológico en nuestro país, se observa un incremento de “reacciones adversas alimentarias” como motivo de consulta principal al especialista. La distribución de alimentos implicados es bastante similar en todas las ediciones; puede destacarse un incremento de alergia a frutas que puede estar causado por el aumento de alergia a pólenes. Esto justifica una sensibilización primaria a alérgenos ambientales en pacientes polínicos, desarrollando posteriormente por reactividad cruzada una alergia a frutas.

Si que se ha observado un cambio a la hora del enfoque terapéutico de alergias alimentarias; se muestra un aumento en la prescripción de medicación de rescate, tanto de autoinyectores de adrenalina como de otra medicación sintomática (antihistamínicos, corticoides...etc). Además, se observa un porcentaje más elevado (9%) de niños que recibieron terapia de inmunoterapia oral (procesos de desensibilización y/o inducción a la tolerancia oral). Este aumento de procedimientos de este tipo puede verse respaldado por otras publicaciones ^(51,52) nacionales que publican incluso guías terapéuticas en el manejo de alergia alimentarias.

Tras analizar los datos epidemiológicos actualizados en nuestro país y teniendo en cuenta otras publicaciones puede estimarse una prevalencia de APLV en el primer

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

año de vida de entre 1.6 y 3%; con una disminución en niños de 6 años o más de en torno a <1% ^(53,54). En *Alergológica 2015*⁽⁴⁹⁾, las formas de presentación clínica de APLV, por orden de frecuencia fueron: síntomas digestivos (66.7%), cutáneos (55.6%), SAO (11.1%), síntomas respiratorios (2.8%) y anafilaxia (2.8%).

Se han publicado 5 cohortes pediátricas a nivel europeo donde se establece el diagnóstico de APLV mediante test de exposición oral, donde se objetiva una frecuencia de entre un 1.9 al 4.9% ⁽⁵⁵⁾, aunque siempre se tiene una percepción de una prevalencia bastante más alta.

Un porcentaje elevado de niños con alergia a leche de vaca alcanza la tolerancia espontánea; la alergia no mediada por IgE tiende a resolverse de manera muy precoz en los primeros años de vida, pero la alergia IgE mediada podría persistir de manera más prolongada en el tiempo, alcanzando en algunos casos la adolescencia y a veces, incluso la edad adulta ⁽⁵⁶⁾.

Existen diversos estudios que analizan la APLV que han tratado de establecer prevalencias aproximadas de la resolución espontánea de esta alergia; Sampson et al ⁽⁵⁷⁾ apuntan unos datos aproximados de alcance de tolerancia espontánea:

- * 19% a los 4 años.
- * 64% a los 12 años.
- * 79% a los 16 años.

Un dato muy importante y que preocupa, sobretodo al especialista en Alergología, es la **prevalencia de anafilaxia y mortalidad por alergia a alimentos**. En Europa se han realizado estudios que contienen revisiones sistemáticas de la epidemiología de la anafilaxia; hay uno que analiza las publicaciones que se realizaron entre los años 1990-2012. La incidencia de reacciones anafilácticas se estima en 1.5-7.9 por 100000 personas-año, de lo que puede extraerse que aproximadamente un 0.3% de la población presentará un episodio de anafilaxia en algún momento de su vida ^(58,59).

El porcentaje de reacciones anafilácticas mediadas por alimentos varía mucho según diferentes estudios desde un 0.4 hasta un 39.9% ^(58,59).

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Un estudio realizado en Madrid (Alcorcón) publica que la incidencia de anafilaxia ha sido de 112.2 por 100000 personas-año. En este estudio, la alergia alimentaria es el causante mayoritariamente implicado como causa de estas reacciones, suponiendo una incidencia de 35,28 anafilaxias por alimentos por 100.000 personas-año ⁽⁶⁰⁾.

La anafilaxia producida por alérgenos alimentarios es más frecuente en niños y/o adolescentes que en la edad adulta. El registro europeo online de anafilaxias (NORA) ha recogido una serie de 3.333, objetivando que los alimentos son los responsables de un 64.9% de reacciones anafilácticas en menores de 18 años, y del 20.2% en adultos. Si se tienen en cuenta los pacientes españoles incluidos en este registro (143 pacientes) los datos son totalmente extrapolables ⁽⁶¹⁾.

La alergia a proteínas de leche de vaca suele ser más frecuente en la infancia que en la edad adulta lo que también se apoya en el curso natural de la enfermedad, donde se observa que un alto porcentaje de pacientes APLV la superarán de manera espontánea antes de llegar a la edad adulta. A pesar de esto, se publican estudios epidemiológicos donde se evidencia que muchos adultos refieren con frecuencia reacciones adversas en relación a la ingesta de leche de vaca. Este hallazgo debe ser debido a cuadros de intolerancia a la lactosa, teniendo en cuenta la historia natural de la APLV y los bajos datos de evidencia de IgE específica en la población adulta europea ⁽⁶²⁾.

II.3. Patogenia:

Bajo el concepto de alergia se conoce a un tipo de hipersensibilidad por parte del organismo frente a sustancias exógenas. Este tipo de reactividad patológica requiere una sensibilización previa frente a los alérgenos, normalmente proteínas pequeñas o péptidos, que dan lugar a la producción de clonas de linfocitos (LT4), que a su vez pueden ser: **Th1** y **Th2**. La atopía se debería a una función desproporcionada de los linfocitos de tipo Th2, con actividad de IL4, responsables de la desviación (switch) de los linfocitos B hacia formación de anticuerpos de clase IgE específicos.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

En este mecanismo de sensibilización pueden distinguirse dos fases ⁽⁶²⁾:

- Fase de sensibilización. En esta primera etapa tiene lugar la producción de inmunoglobulinas de tipo IgE frente a proteínas presentes en los alérgenos; estos anticuerpos se anclarán a la membrana de mastocitos y otras células efectoras de tejido conjuntivo y mucosas.
- Fase efectora o de hipersensibilidad inmediata. Es durante este período donde tiene lugar la reacción alérgica a nivel de piel o mucosas según donde contacte el alérgeno. En posteriores contactos de tipo antígeno-anticuerpo, el alérgeno interacciona con la IgE de la membrana del mastocito (y de otras células efectoras) con liberación de mediadores que, en conjunto con la respuesta inflamatoria asociada, dará lugar al desencadenamiento de los síntomas clínicos típicos de que definen las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alergia mediada por IgE).

En el caso de la alergia alimentaria, los alérgenos responsables del mecanismo de sensibilización con la consecuente aparición de síntomas clínicos pueden clasificarse, según su origen en ⁽⁶³⁾:

- Tipo 1: se trata de proteínas que se caracterizan por ser habitualmente estables a los procesos de digestión y que, producen la sensibilización a través de la ingesta; aunque podrían sensibilizar a través de la vía cutánea.
- Tipo 2: las proteínas incluidas en este grupo son proteínas lábiles y se relacionan con una vía de sensibilización respiratoria.

El tracto gastrointestinal (TGI) tiene una superficie muy extensa y mantiene contacto regular con diversos tipos de sustancias, entre las que figuran las proteínas alimentarias y/o microorganismos; por este motivo el TGI juega un papel fundamental en dos funciones de extrema importancia para el organismo como son la nutritiva e inmunológica. En la superficie de este extenso órgano se absorben los nutrientes esenciales así como también, se llevarán a cabo respuestas defensivas frente a patógenos microbianos y se regularán las respuestas inmunológicas tanto frente a proteínas exógenas (alimentarias) como a bacterias de la propia microbiota.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

El **tracto gastrointestinal** es considerado como el órgano inmunológico más grande del cuerpo humano, y desempeña una **función relevante en la patogénesis de la alergia alimentaria**. La tolerancia oral a los alimentos de modo fisiológico, requiere de una supresión inmunológica de la que se encargan las células T ⁽⁶⁴⁾; los antígenos alimentarios se separan del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) únicamente por una delgada capa epitelial. Así, el TGI forma parte de un sistema inmunológico de mucosas, conocido como MALT; es una compleja red celular (linfocitos, células presentadoras de antígenos, células del estroma y otras células inmunes de la lámina propia) y productos derivados localizada en superficies de mucosas que ejercer un efecto protector al regular la entrada de sustancias extrañas que pudieran ser potencialmente perjudiciales ⁽⁶³⁾.

En el tejido linfoide asociado a mucosas se distinguen claramente dos integrantes inmunológicos esenciales y de funciones claramente diferenciadas:

- **Zonas inductoras:** En ellas tiene lugar la penetración del alérgeno que será posteriormente presentado y procesado dando lugar a la respuesta inmunitaria. Los alérgenos proteicos son captados directamente por las células dendríticas y, se encargan de presentarlos como antígenos a los linfocitos T. Los alérgenos alimentarios provocarán la activación de linfocitos de tipo CD4+ y CD8+, dando lugar a una respuesta inmune específica.
- **Zonas efectoras:** Están compuestas por células linfoides y es donde finalmente se localizan y ejercen su papel los linfocitos B y T específicos de antígeno, preformados en las zonas de inducción.

II.3.1 Generalidades de la alergia alimentaria

El desarrollo de una alergia alimentaria implica la aparición de una reacción adversa frente a un alimento, mediada por mecanismos inmunológicos. El balance entre el desarrollo natural de la tolerancia y/o la sensibilización al alérgeno dependerá de múltiples factores entre los que destacan ⁽⁶³⁾:

- **Sexo:** más frecuente en el sexo masculino.
- **Raza:** mayor incidencia en raza negra y asiáticos.

36

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Factores genéticos:
 1. HLA.
 2. Genes específicos involucrados en el desarrollo de un incremento de la permeabilidad intestinal con la consecuente mayor absorción de proteínas potencialmente alergénicas.
 3. Variaciones genéticas funcionantes de: receptor beta-1 de la IL-12, receptor tipo Toll 9 y genes de la linfopoyetina tímica estromal.
 4. Polimorfismos del gen que codifica la Il-4 y otros.
 5. Mutaciones del gen de la filagrina, sobretodo en pacientes afectos con dermatitis atópica.
- Grado de atopía: mayor frecuencia en pacientes que asocian de otras patologías alérgicas: dermatitis atópica, rinoconjuntivitis, asma bronquial...etc.
- Naturaleza y dosis del antígeno. La anergia de los linfocitos puede provocarse tras la exposición a alta dosis de antígeno incluso en dosis única; por otro lado, una exposición repetida a baja dosis estimula el desarrollo de células T reguladoras.
- Aspectos directamente relacionados con el alimento en cuestión, aunque debe señalarse que las cualidades bioquímicas de un alimento por si mismas no pueden explicar su alergenicidad. Algunos aspectos que favorecen una digestión incompleta son: cantidad ingerida, glicosilación, peso molecular < 70Kd, presencia de epítomos lineales, hidrosolubilidad, resistencia a la modificación química o térmica de la estructura proteica del alimento.
- Frecuencia de administración: La tolerancia alcanzada por bajas dosis de alimentos es producto de la activación de células T reguladoras con funciones supresoras. En cambio, alta dosis de un alimento provoca la deleción de células T efectoras alcanzando así la tolerancia.
- Ruta de exposición: Existen diversas vías de sensibilización al antígeno que pueden dar lugar al desarrollo de una alergia alimentaria:
 1. Vía respiratoria.
 2. Vía cutánea. Fundamentalmente en pacientes con alteración de la barrera cutánea (como ocurre en la dermatitis atópica), la exposición dérmica puede convertirse en una ruta sensibilizante. Esta vía de sensibilización es más frecuente que las que se enumeran a continuación.
 3. Vía intragástrica.

37

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

4. Vía intranasal.

5. Vía sublingual.

Existen algunos síndromes conocidos que representan la potencial sensibilización por vías diferentes a la oral: síndrome gato-cerdo (sensibilización previa a albúmina de gato y desarrollo posterior de alergia alimentaria a la carne de cerdo), síndrome alfa-gal (sensibilización primaria al carbohidrato alfa-gal mediante picaduras de garrapata y posterior aparición de alergias a carnes de mamíferos)

- Edad de la primera exposición al antígeno: un retraso en la introducción de un alimento implica una mayor predisposición al desarrollo de alergia a éste.
- Estado inmunológico: El desarrollo de la alergia a alimentos y sus síntomas característicos se produce por la interrelación de factores diversos como puede ser la genética y la exposición ambiental; así como la participación de las distintas células del sistema inmune, componentes dietéticos, estados proinflamatorios, la microbiota...etc.
- Inmadurez del intestino: el desarrollo de la tolerancia oral requiere una barrera gastrointestinal íntegra e inmunológicamente competente.
- Procesamiento antigénico. Por ejemplo, el calor puede actuar como destructor de alérgenos alimentarios (buena tolerancia al alimento cocinado y no crudo) o como potenciador de la alergenicidad debido al aumento de estabilidad del alérgeno (como ocurre con el cacahuete frito o tostado).
- Eficiencia de la digestión. Durante el proceso de la digestión participan diversos factores (enzimas digestivas, sales biliares...) que, en conjunto con las condiciones de pH disminuye la capacidad inmunógena de los antígenos.
- Función inmunosupresora de las placas de Peyer. Las células dendríticas localizadas en estas estructuras linfoides localizadas a lo largo del intestino, juegan un papel primordial y crítico en el desarrollo de tolerancia *versus* alergia alimentaria.
- Desequilibrios nutricionales: déficit de vitamina D, dieta rica en grasas (asociado con ingesta reducida de ácidos omega 3), déficit de consumo de antioxidantes, obesidad (se considera un estado inflamatorio crónico), exceso de higiene, alteración de la microbiota intestinal...etc.

38

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Peculiaridades de la alergia a proteínas de leche de vaca ⁽⁶⁵⁾

➤ Mecanismos patogénicos:

El factor con mayoritariamente implicado en la pérdida de la tolerancia oral en pacientes con alergia a alimentos es la disfunción de las células T reguladoras. Se han llevado a cabo estudios experimentales en modelos murinos muestran como la depleción de linfocitos T reguladores es fundamental para la sensibilización a proteínas de leche de vaca. Estas células tienen la capacidad de bloquear la activación de mastocitos a través de IL-10. Asimismo, Karlson et al ⁽⁶⁶⁾, describe un desarrollo de esta subpoblación linfocitaria en pacientes que acaban superando su alergia a leche de vaca.

Otros autores ⁽⁶⁷⁾ analizan que los pacientes que comienzan a tolerar alimentos con leche cocinada (bollería) tienen una mayor prevalencia de subpoblaciones de linfocitos T reguladores, en comparación con aquellos que no toleran la leche de vaca en ninguna de sus formas.

➤ Flora intestinal y su papel en la alergia a leche de vaca

Se ha demostrado la influencia en la respuesta inmunológica de algunas bacterias como Lactobacillus y Bífidos, capaces de actuar en diferentes puntos: sobre enterocitos, células presentadoras de antígenos, linfocitos tanto B como T y células reguladoras. Se han publicados estudios dirigidos a mostrar la interacción entre probióticos y células dendríticas induciendo una respuesta Th1.

➤ Anticuerpos de la mucosa intestinal y alergia a leche de vaca

La alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina son alérgenos solubles atravesando con facilidad la unión entre los enterocitos, mientras que la caseína es insoluble y forma micelas para ser transportada a las placas de Peyer. Al someter estos alérgenos a calentamiento térmico se vuelven más insolubles lo que dificulta su paso a través de la barrera intestinal, lo que se traducirá en un efecto clínico. Los anticuerpos de tipo IgA participan positivamente en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y, se postula que esta inmunoglobulina podría desempeñar un papel importante en la prevención

39

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

precoz de la alergia alimentaria. Se ha encontrado menor cantidad de IgA en leche materna de madres de niños que desarrollaron una alergia a leche de vaca. También se ha demostrado un aumento de IgA específica en saliva de pacientes que han recibido inmunoterapia sublingual con alimentos y que, además, se correlaciona con una mejoría clínica.

Atendiendo al mecanismo inmunológico involucrado en su patogénesis la alergia alimentaria puede dividirse en:

- Mediada por IgE.
- No mediada por IgE
- Mecanismo mixto

II.3.2 Alergia alimentaria mediada por IgE

Este tipo de alergia presenta las siguientes peculiaridades ⁽⁶³⁾:

- Aparición precoz de los síntomas: suelen aparecer durante la primera hora tras la exposición; por ello se conoce clínicamente como “reacción de hipersensibilidad inmediata”.
- Los síntomas pueden afectar a diversos órganos del cuerpo: sistema respiratorio (rinitis, asma...), aparato digestivo (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, síndrome de alergia oral...), piel y mucosas (urticaria, angioedema...), sistema cardiovascular (shock anafiláctico) y/o anafilaxia por alergia a alimentos en ocasiones inducida por otros cofactores (ejercicio, aines...).
- Las reacciones se reproducen cada vez que el sujeto se expone al alérgeno responsable y, pueden diagnosticarse al demostrar la presencia de IgE específica “in vivo” y/o “in vitro”.

Esta respuesta inmunológica mediada por inmunoglobulinas de tipo IgE consta de tres etapas: fase de sensibilización, fase efectora (respuesta aguda y potencial tardía) y una fase crónica. La instauración de una alergia a un alérgeno alimentario precisa de múltiples exposiciones al antígeno responsable. Como se detalló anteriormente los mastocitos se consideran las células efectoras más importantes de la respuesta alérgica, si bien en pacientes afectos de anafilaxia con valores de triptasa normal se especula un papel relevante de los basófilos en la etiopatogenia de estas reacciones.

40

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

En la fase de sensibilización, tras la internalización de la proteína antigénica, será procesada por las células presentadoras de antígeno (CPA) encargadas de presentarla a los linfocitos T CD4 (LT CD4) vírgenes. Una serie de citocinas propiciarán la transformación de estos linfocitos en L Th2, implicados directamente en la transformación de linfocitos B en células plasmáticas encargadas de producir la IgE específica frente al antígeno. Durante esta etapa el paciente no presentará aún sintomatología.

La siguiente etapa o fase efectora tiene lugar ante la exposición al alimento (al cual el paciente se ha sensibilizado anteriormente), se produce la unión de moléculas IgE a sus receptores de alta afinidad expresados en mastocitos y basófilos provocando la activación de estas células. En consecuencia, se liberarán mediadores preformados y/o producidos *de novo* (histamina, leucotrienos, factor activador de plaquetas...) responsables de la aparición de síntomas clínicos. Se ha relacionado el número de mastocitos con la gravedad de la anafilaxia. Esta fase aguda aparece durante los primeros segundos-minutos tras exponerse al alimento causante de la reacción; puede continuarse de una fase tardía, entre las 2 y 24 horas tras la exposición, que conlleva una infiltración tisular de basófilos, eosinófilos y linfocitos (fundamentalmente tipo Th2). Existen otros mecanismos de inducción de anafilaxia mediadas por anticuerpos de tipo IgG, neutrófilos, basófilos, macrófagos, receptor de baja afinidad de linfocitos y factor activador de plaquetas (PAF) ⁽⁶⁸⁾. Asimismo, se ha relacionado la gravedad clínica de las reacciones con los niveles del PAF; postulándose también, que fallos en la inactivación del PAF provoca un aumento de la gravedad ^(69,70).

La fase crónica es consecuencia de fases tardías que se suceden de modo repetitivo; subyace un estado inflamatorio consecuencia de diversas células y citoquinas (Th1 y Th2) acompañados de aumento de la permeabilidad vascular, estimulación nerviosa de tipo sensitivo lo que supone una alteración en la función del TGI. Las citocinas y mediadores de inflamación en general activan las moléculas de adhesión y liberación de quimiocinas, dando lugar a una infiltración celular (linfocitos específicos de alérgeno, eosinófilos y basófilos). El resultado final será una serie de cambios funcionales y estructurales que se cronifican y evolucionan hacia la fibrosis. Se especula que un estado inflamatorio permanente ocasionaría una respuesta de retroalimentación positiva que perpetuaría esta inflamación aún sin la presencia del alérgeno.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.3.3 Alergia alimentaria no mediada por IgE

Este tipo de presentación clínica se distingue por ⁽⁶³⁾:

- Los síntomas aparecen de manera tardía, oscilando desde 1 hora a varios días después del contacto con el alimento implicado; esta característica la convertiría en una reacción de “hipersensibilidad tardía”.
- Los órganos más afectados en este tipo de alergia son el sistema gastrointestinal (gastroenteropatía eosinofílica, enterocolitis o proctitis; manifestado con náuseas, alteración del tránsito gastrointestinal, flatulencias...etc) y la piel (dermatitis atópica). El cuadro digestivo puede ser en ocasiones indistinguible de una intolerancia por lo que el diagnóstico debe ser exhaustivo.
- No se detectan anticuerpos de tipo IgE frente a alérgenos alimentarios ni con métodos *in vivo* ni *in vitro*. Representan un porcentaje bajo de las reacciones mediadas por mecanismos inmunes a alimentos.
- Mayor frecuencia en varones caucásicos.

Publicaciones de los últimos tiempos relacionan el mecanismo no mediado por IgE con la patogenia de la alergia alimentaria; existe hiperplasia linfonodular descrita en la alergia a alimentos y otras enfermedades inflamatorias. Esta hiperplasia podría ser un posible marcador de respuesta inmune elevada en el TGI.

En pacientes con alergia no mediada existe un aumento de LT CD4+ con disminución de células Th1 en sangre periférica; los linfocitos dan lugar a una excreción de citocinas que actuarán activando células efectoras (eosinófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos). Estas células, a su vez, liberarán mediadores vasoactivos (PAF, leucotrienos) y citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11), que darán lugar a una inflamación celular crónica. Todos estos mecanismos celulares se traducen en una disminución de la respuesta TGF- β 1 con incremento de la producción de TNF- α y TNF- γ . Estos hallazgos apoyan una probable relación entre hiperplasia linfonodular linfoide y alteración Th1 en alergia alimentaria no mediada por IgE; a su vez estaría a favor del desequilibrio Th1/Th2 en enfermedades alérgicas y disfunción de LT reguladores, causando una inflamación en la que son especialmente relevantes los eosinófilos y LT.

La interacción de células efectoras y sistema nervioso así como la formación de complejos inmunes por activación del complemento dará lugar a alteraciones de la función intestinal y su motilidad.

42

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.4. Clínica:

II.4.1 Alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE

Existen diversos factores que modulan la respuesta clínica en pacientes con alergia alimentaria; algunos estarán en relación con el alérgeno responsable y otros dependerán directamente del individuo. Como consecuencia final de la interacción de estos factores pueden desarrollarse diversas situaciones clínico-inmunológicas, que van desde una sensibilización asintomática a las proteínas de leche de vaca hasta manifestaciones locales y/o sistémicas que pueden afectar diversos órganos.

La aparición de los síntomas clínicos suele coincidir con la introducción de proteínas de leche de vaca, tras un período de lactancia materna. La introducción de PLV suele ser en forma de fórmulas artificiales aunque la sintomatología podría aparecer al introducir PLV como leche entera y/o derivados lácteos (yogur) ⁽⁴⁸⁾. La mayoría de síntomas aparecen durante el primer año de vida, durante el cual finaliza muchas veces la lactancia materna exclusiva; puede observarse un pico máximo durante los 3-4 primeros meses de vida coincidiendo con la finalización de la baja maternal ⁽⁶⁵⁾. De modo excepcional aparecen síntomas después de los dos primeros años de edad.

Los síntomas pueden aparecer tras la primera ingesta (aparente primera exposición) a las proteínas de leche de vaca (60%); aunque en otros casos, suelen tolerar las primeras exposiciones. Se ha relacionado como factor predisponente, el contacto con pequeñas cantidades de PLV durante los primeros días de vida (biberón en nidos, hasta instauración de la lactancia materna) y la interrupción en su consumo hasta que finaliza el amamantamiento. La duración de este período asintomático de transición hacia lactancia artificial en pacientes que desarrollarán APLV no suele ser superior a una semana. Otras formas menos frecuentes de primeras manifestaciones clínicas pueden ser cutáneas, tanto a través de contacto directo con la leche como a través de contactos indirectos (besos, caricias, objetos contaminados...). Con menos prevalencia pueden aparecer síntomas durante la lactancia materna exclusiva, suele coincidir en casos de sobrecarga de proteínas de leche de vaca en la dieta materna y su excreción en la leche materna ⁽⁷¹⁾.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Los síntomas generalmente aparecen de manera inmediata tras la exposición a PLV; se suceden mayoritariamente durante la primera hora tras la ingesta, normalmente después de unos minutos. Cuando se describen reacciones tras varias horas o incluso días después de la ingesta, suele tratarse de cuadros no mediados por IgE.

No hay síntomas que sean patognomónicos de la patología alérgica por alimentos; los pacientes pueden sufrir molestias tan leves como un ligero picor en la boca (que habitualmente ni se reconoce como síntoma de enfermedad) hasta cuadros muy severos y potencialmente mortales como la anafilaxia.

Esta revisión abarca fundamentalmente, la alergia mediada por IgE en pacientes con APLV, que es la patología que se aborda en este trabajo. Se dan algunas pinceladas de otros síntomas que pueden aparecer en otros cuadros no mediados por IgE.

II.4.2 Manifestaciones clínicas por órganos

II.4.2.1 Síntomas cutáneos:

- **Urticaria y angioedema**

En la alergia a alimentos, la piel es un órgano que se afecta frecuentemente durante las reacciones alérgicas. La urticaria aguda y el angioedema son síntomas muy alarmantes para el paciente y su familia, aunque en la mayoría de los casos no entrañan gravedad. A pesar de su alta frecuencia, no son patognomónicos de esta entidad. Estos síntomas pueden desencadenarse no solo por la ingestión del alimento sino también por contacto indirecto o accidental, por ejemplo por besos o caricias (fuente de exposición frecuente sobretodo en niños).

- **Dermatitis atópica**

Se trata de una manifestación causada por un proceso alérgico mixto, tanto mediado por IgE como celular ⁽⁷²⁾. La sensibilización a proteínas de leche de vaca sobretodo (y también el huevo) puede ser un factor desencadenante o agravante de la dermatitis atópica; se ha discutido mucho la relación causa-efecto entre la ingesta de un alimento y la aparición de dermatitis ^(73,74). Un paciente afecto de esta patología cutánea puede presentar sensibilización a múltiples alimentos, la implicación clínica debe ser

44

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

comprobada con un test de provocación oral controlado. En el caso de un lactante que presente cuadro severo de dermatitis atópica, debe comprobarse si los alimentos que consume (principalmente las PLV) pueden estar implicados en su patología cutánea. Para ello debería realizarse una dieta de exclusión corta y revalorar periódicamente sintomatología durante algunas semanas; puede resultar complicado valorar la causalidad de un alimento teniendo en cuenta el curso cambiante de la dermatitis. Suele cursar en brotes que, además pueden ser agravados por múltiples factores: irritativos, infecciosos, alergia a inhalantes...etc ⁽⁷⁵⁾.

- **Síndrome de alergia oral (SAO).**

Esta entidad clínica se caracteriza por la aparición de prurito oral tras la ingesta del alimento implicado, puede asociar lesiones peribucales y/o edema en labios. Suele resolverse de manera rápida y espontánea, aunque en ocasiones podría ser la precuela de síntomas de mayor gravedad. La APLV suele diagnosticarse en el primer año de vida, los niños pequeños aún no son capaces de expresar este tipo de síntomas; en algunos podría observarse que se rascan la lengua, los labios o incluso la oreja, pudiendo ser indicativo de este tipo de síntomas.

II.4.2.2 Síntomas digestivos

Los síntomas digestivos pueden englobar a todo el tubo digestivo o afectar aisladamente alguna de sus partes, como síntomas únicos en el caso de una APLV son indistinguibles de la clínica gastrointestinal producida por otros motivos.

- **Rechazo del alimento**

En cuadros de APLV que se inician en época de lactante, el rechazo a las tomas puede representar una primera manifestación de un cuadro alérgico.

- **Dolor abdominal**

Este síntoma es frecuentemente descrito por los pacientes en el contexto de una sospecha de alergia alimentaria; en el caso de lactantes, muchas veces las madres refieren llanto inconsolable, aumento del peristaltismo (borborigmo o meteorismo) con asociación de inquietud/agitación en el bebé. Hay que contemplar otras posibles causas orgánicas demostrables, así como demostrar la presencia de IgE específica para el

45

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

alimento sospechoso; siendo necesaria, en algunas ocasiones, una dieta estricta con reintroducción posterior para ver si se repite la clínica y/o test de provocación oral para confirmar el origen alérgico del dolor.

- **Alteración del ritmo gastrointestinal (vómitos y/o diarrea)**

Este tipo de sintomatología suele manifestarse asociada a otro tipo de síntomas a otros niveles, cuando es originada por una alergia alimentaria. No existe ninguna característica patognomónica que haga elucidar el origen alérgico de esta clínica.

- **Reflujo gastroesofágico**

Diversos estudios han relacionado la presencia y/o empeoramiento de un reflujo en pacientes con alergia alimentaria; las proteínas de leche de vaca es el alimento con el cuál se ha relacionado más frecuentemente ⁽⁷⁶⁾.

- **Otros síntomas digestivos**

Existe otro tipo de síntomas que suelen relacionarse con cuadros de alergia parcialmente o no mediada por IgE:

Cólico del lactante

Esta entidad suele aparecer durante los tres primeros meses de vida y asocia síntomas de llanto desesperado, agitación, distensión abdominal, adopción por parte del bebé de posición en flexión de miembros inferiores, que mejoran o desaparecen tras expulsión de gases o heces. Se considera no fisiológico si excede las > 3 horas al día y > 3 días/semana durante > 3 semanas. Entre las medidas terapéuticas se encuentra la dieta de exclusión de PLV en dieta materna si está con lactancia exclusiva y/o sustitución de fórmulas adaptadas por hidrolizados ⁽⁷⁷⁾.

Enterocolitis por proteínas

Se caracteriza por la aparición tardía (>1h) tras la ingestión del alimento, de vómitos abundantes y a veces incoercibles que asocian otros síntomas generalizados de decaimiento, hipotensión. Habitualmente el niño presenta un mal estado general y puede derivar en un shock hipovolémico; una vez resuelto en horas el paciente queda totalmente asintomático.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Esofagitis, gastritis y gastroenteritis eosinofílica

Este tipo de trastornos son entidades clínico-patológico de curso habitualmente crónico y base inmunológica, predomina una infiltración eosinofílica en la pared de esófago u otra parte del tubo digestivo. Pueden aparecer síntomas de vómitos, disconfort abdominal, dolor, náuseas, diarreas y/o dificultad para tragar si afecta a esófago. En ocasiones el paciente puede experimentar impactaciones del alimento que requieren incluso extracción mediante endoscopia. Según el tramo que esté afectado y la intensidad de la afectación mucosa los síntomas pueden ser diferentes y de gravedad variable.

Colitis hemorrágica del lactante

Se trata de un cuadro clínico que se caracteriza por la aparición de deposiciones acompañadas de sangre abundante en un lactante, normalmente tiene buen estado general y no asocia otros síntomas. El mecanismo inmune subyacente suele ser no mediado por IgE, aunque si existe sensibilización a un alimento podría tener una relación causal con la patología.

II.4.2.3 Síntomas respiratorios

Pueden aparecer síntomas a nivel de vías respiratorias superiores o inferiores. La afectación del tramo superior suele manifestarse con síntomas de rinitis asociando o no síntomas conjuntivales. Pueden preceder a reacciones más severas por lo que el paciente y familiares deben ser entrenados en su reconocimiento precoz y manejo. La creencia extendida en la población de que las PLV causan moco nasal y asma no ha sido comprobada mediante estudios científicos con significación estadística demostrada. Cuando se afecta la vía respiratoria baja pueden aparecer cuadros de broncoespasmo, edema de glotis...etc que, en muchos casos asocia síntomas sistémicos.

La presencia de síntomas respiratorios confirmados, bien de manera aislada o como cortejo clínico de un cuadro anafiláctico, se estima entre un 2-8% en pacientes con asma ⁽⁷⁵⁾.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.4.2.4 Anafilaxia

La EAACI define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida ⁽⁷⁸⁾. Según la guía “Galaxia 2016” ⁽⁷⁹⁾ considera la anafilaxia como una reacción de tipo alérgico grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Implica sintomatología diversa producto de liberación generalizada de mediadores de mastocitos y otras células efectoras pudiendo existir sintomatología a nivel de diversos órganos: síntomas digestivos, cutáneos, respiratorios y/o cardiovasculares. Los síntomas más frecuentes son los cutáneos, aunque en un porcentaje de pacientes pueden estar ausentes.

Con el fin de valorar la gravedad del paciente se debe evaluar el nivel de conciencia, la vía respiratoria y el sistema cardiovascular. Se han propuesto muchas clasificaciones, una de las más utilizadas es la clasificación de Müeller:

- Grado I: Urticaria generalizada, prurito, malestar, ansiedad
- Grado II: Angioedema (grado II por sí solo) o cualquiera de las anteriores

más dos de las siguientes: tirantez torácica, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, dolor abdominal.

- Grado III: Disnea, broncoespasmo, estridor o cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de muerte inminente.

- Grado IV: Cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: hipotensión, colapso, pérdida de conciencia, incontinencia de esfínteres, cianosis.

Los grados III y IV implicarían una anafilaxia grave. Ring propone otro grado adicional, el V que sería aquella reacción que implicara una parada respiratoria y/o cardíaca o bradicardia extrema.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La clasificación más actual es la de Brown, donde aparecen 3 grados (detallada en la siguiente tabla) ⁽⁵⁸⁾:

TABLA VI. Clasificación de las reacciones anafilácticas según la gravedad.
Grado I. Leves
Únicamente afectación cutánea y/o tejido celular subcutáneo:
<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria generalizada • Eritema • Angioedema
Grado II. Moderadas
Reacciones con afectación cardiovascular, respiratoria y/o digestiva:
<ul style="list-style-type: none"> • Mareo, diaforesis • Disnea, estridor, opresión torácica, bolo faríngeo, sibilancias • Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Grado III. Graves
Cianosis o hipoxia (SaO2 < 92% en adultos o SaO2 < 94% en niños)
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión (TA < 90 mmHg en adultos) • Confusión, presíncope, síncope, incontinencia

Se ha propuesto el sistema del *European Resuscitation Council* (ABCDE) con el fin de establecer la progresión sintomática y valorar de una manera práctica la gravedad del cuadro y la rapidez de su instauración ⁽⁷⁹⁾. Los criterios que se tienen en cuenta para su diagnóstico son:

1. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas.
2. Dificultad respiratoria alta (A) o baja (B) o problemas circulatorios (C).
3. Desorientación o inquietud o gran malestar o mareo (D).
4. Concomitancia con signos en la piel o las mucosas (E) (eritema, prurito, edema, máculas).

Deben tenerse en cuenta algunos otros signos que pueden estar presentes con cierta frecuencia como pueden ser la clínica gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas o vómitos) y la incontinencia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La alergia a proteínas de leche de vaca se manifiesta más habitualmente durante la infancia (como ya ha sido señalado) y en ocasiones puede ser causa de reacciones anafilácticas; en niños menores de dos años este tipo de reacciones graves pueden manifestarse también, acompañadas de llanto y decaimiento. En pacientes con más de dos años la anafilaxia puede iniciarse con tos persistente que evoluciona a disfonía y disnea sibilante, este cuadro es más frecuente aún si el niño tiene asma. Los síntomas respiratorios tanto a nivel de la vía respiratoria alta (laringe) como a nivel de vía respiratoria baja (bronquios) confieren gravedad a las reacciones anafilácticas en los niños.

Como causa de anafilaxia, los alimentos representan entre un 22.6 y un 34.23%; en los niños los alimentos más implicados son: huevo, leche, frutos secos, pescado y marisco ⁽⁷⁹⁾.

La alergia a proteínas de leche de vaca es una de las causas más frecuentes de anafilaxia por alimentos en la primera infancia, junto a la alergia a proteínas de huevo; los cuadros de anafilaxia para ambos alimentos no superan el 17%. Este tipo de alergia tiene buen pronóstico, ya que un alto porcentaje evoluciona hacia la tolerancia en la primera década de la vida (60-80% a los 5 años) como se especifica en el apartado correspondiente. Se ha observado que los pacientes que sobrepasan la edad de tolerancia espontánea habitual para PLV y continúan presentando una alergia persistente padecen reacciones anafilácticas en > 90% de los casos. La presentación clínica inicial de la APLV no tiene validez pronóstica en cuanto a su evolución ⁽⁷⁵⁾.

Un grupo de trabajo español, Arroabarren e. et al ⁽⁸⁰⁾, publicó un estudio que identifica a las proteínas de leche de vaca como principal agente causal de anafilaxia; estableciendo un porcentaje superior al 30% de los casos. Como otros agentes alimentarios relevantes, aunque con menor frecuencia, se encontraban los frutos secos y el huevo.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.5. Diagnóstico:

Ha de tenerse en cuenta que el pilar diagnóstico de la alergia a alimentos es la clínica y, cualquier dato obtenido mediante pruebas complementarias (prick test, determinación de IgE específica, etc) no es relevante de manera aislada si no se asocia a síntomas. Es imprescindible que exista una secuencia temporal compatible entre el contacto con el alimento, ya sea por ingestión y/u otra vía (cutánea), y la aparición de los síntomas.

El diagnóstico de alergia proteínas de leche de vaca, debe estar basado en sintomatología clínica sugestiva (descrita anteriormente); y confirmado mediante estudio alergológico completo. Dentro de este estudio se incluyen pruebas en intradermorreacción y/o determinación in vitro de IgE específica a las diferentes fracciones proteicas de leche de vaca. En ocasiones, será necesario un test de provocación oral controlada al alimento.

II.5.1 Anamnesis

Para el diagnóstico y abordaje de una APLV, así como cualquier alergia alimentaria, se requiere una historia clínica completa detallada así como una exploración física completa. Esto va dirigido a realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías así como, a poder identificar la leche de vaca como alimento desencadenante y sospechar el mecanismo inmunológico implicado en la reacción. Es imprescindible una anamnesis exhaustiva para poder elegir herramientas complementarias necesarias para el correcto diagnóstico.

La entrevista realizada al paciente o sus familiares debe estar bien dirigida, si hace de un modo arduo y sistemático, en la APLV mediada por IgE tiene un valor predictivo importante. Actualmente, de los pacientes que consulta al especialista por reacción adversa alimentaria en relación a la ingesta de proteínas de leche de vaca, se confirma como alergia mediada por IgE un porcentaje variable que oscila desde un 30 a un 60% de los casos ^(80,81).

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Cuando se valora una reacción adversa por PLV se recomienda un interrogatorio extenso recogiendo los siguientes datos básicos:

- Alimento desencadenante de síntomas (leche de fórmula, leche de vaca, yogur, queso u otros derivados lácteos).
- Dosis ingerida aproximada (cantidad de leche, yogur...etc).
- Tiempo de latencia desde que se ingiere hasta que aparezcan los síntomas.
- Tipo de contacto que ha ocasionado la reacción (tolerancia oral, contacto cutáneo, contaminación de otros alimentos u objetos, inhalación...).
- Tipo de reacción: local o sistémica. La gravedad de la reacción puede depender del grado de sensibilización y la cantidad de PLV ingerida.
- Asistencia requerida: médico de atención primaria / pediatra; servicio de urgencias, ingreso hospitalario.
- Medicación administrada para su resolución: adrenalina, antihistamínico, corticoides, tratamiento broncodilatador...
- Factores favorecedores de la reacción como: estado de salud del paciente, toma de antiinflamatorios, ejercicio, circunstancias ambientales, otros tratamientos concomitantes...
- Tolerancia previa al alimento o si ha aparecido la clínica ante el primer contacto aparente.
- Tolerancia a alimentos que pueden presentar reactividad cruzada: leche de otros mamíferos, carne de ternera.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Se deben anotar datos específicos: lactancia materna (duración de la misma, exclusiva o mixta), contacto con fórmula artificial en primeros días de vida en caso de que fuese exclusiva (biberón pirata), presencia de PLV en dieta materna.

Como parte de la anamnesis, es necesario recoger datos de antecedentes de atopía tanto familiares como personales (dermatitis atópica, rinitis, asma, alergia a otros alimentos...etc), y también otro tipo de patologías crónicas y/o tratamientos habituales.

Hay estudios que avalan que el hecho de tener dos familiares directos con atopía (rinitis, asma, dermatitis, alergia alimentaria...) multiplica por dos el riesgo de desarrollar una alergia a alimentos ⁽⁸²⁾.

II.5.2 Exploración física:

Es imprescindible valorar principalmente el estado de la piel y mucosas, así como de otros órganos diana de la patología alérgica como son el sistema gastrointestinal y el aparato respiratorio. Deben buscarse signos que se puedan relacionar más frecuentemente con la etiología alérgica de la reacción adversa alimentaria: dermografismo, urticaria, dermatitis atópica.

En pacientes pediátricos se recomienda siempre una valoración general de su estado nutricional y/o desarrollo, para detectar posibles déficit o carencias y poder aconsejar al paciente mediante pautas nutricionales específicas y/o solicitar asesoramiento profesional si se estima necesario. Debe ser un aspecto valorado en cada visita, sobretodo en caso de pacientes con polisensibilización alimentaria.

La exploración física en si misma, nunca será diagnóstica de una reacción alérgica; pero a parte de los datos comentados anteriormente, podrá orientar al profesional acerca de la existencia de algún factor que pueda contraindicar la prueba de exposición oral.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.5.3 Determinación de IgE específica

Los procedimientos que detectan la presencia de IgE específica están estandarizados y validados científicamente, esto lo diferencia de otras técnicas diagnósticas dirigidas a establecer otro tipo de mecanismo inmunológico implicado. Cuando se sospecha una alergia mediada por IgE las pruebas cutáneas intraepidérmicas y la determinación de IgE sérica específica son las más indicadas. La positividad en este tipo de estudios, por si misma, no es diagnóstica de una alergia alimentaria; deberá acompañarse de sintomatología clínica.

II.5.3.1 Pruebas cutáneas intraepidérmicas o prick test:

Es una técnica económica, rápida y muy sensible para detectar la presencia de IgE frente a un alérgeno proteico. En el caso de sospecha de APLV se realizarán pruebas cutáneas mediante prick test a leche entera y sus fracciones proteicas alérgicamente más relevantes: alfa-lactoalbúmina (ALA), beta-lactoglobulina (BLG), caseína, albúmina sérica bovina (BSA).

Los prick test se realizan respetando las normas aceptadas internacionalmente; se utilizan extractos según concentraciones estandarizadas, un control positivo (histamina) y otro negativo (suero salino). Las concentraciones de los extractos actualmente disponibles en España varían entre las diferentes fuentes comerciales de 5 a 20 mg / ml para proteínas de suero, caseína y leche entera ⁽⁴⁸⁾. En la cara interna del antebrazo se colocará una gota de cada reactivo y será puncionado con una lanceta procediendo a la lectura posterior en 15 minutos. Se establece un resultado positivo si es mayor que el control negativo en, al menos 3 mm si se mide el diámetro medio de la pápula o 7 mm si se determina el área.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas con proteínas de leche es muy variable, oscilando entre un 50-100%; esto dependerá de factores como la edad y la situación clínica actual del paciente ^(84,85). El fin de llevar a cabo pruebas cutáneas de sensibilización a las diferentes fracciones proteicas, está en perseguir una mayor sensibilidad (BLG) y obtener cierta rentabilidad pronóstica (caseína). Los parámetros de

54

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

sensibilidad y especificidad de los prick test serán específicos de grupo de poblacional no siendo extrapolables a otros conjuntos.

En un estudio realizado en nuestra población, *García-Ara C et al* ⁽⁸⁶⁾ establecen unos valores de sensibilidad del 99% y especificidad del 38% con un valor predictivo negativo del 97% y un valor predictivo positivo del 56%; incluyendo en dicho trabajo niños menores de 12 meses y utilizando extractos comerciales en el diagnóstico.

Otros autores han tratado de relacionar el tamaño de la pápula con el estado clínico del paciente y su posibilidad de haber alcanzado la tolerancia. Algunos estudios ⁽⁸⁷⁾ establecen diversos puntos de corte según el tamaño de la prueba cutánea y la edad del paciente; para paciente menores de dos años el punto de corte se establece en 6 mm, siendo de 8 mm en niños a partir de 24 meses. Se observa una especificidad alta pero baja sensibilidad.

Lo comentado anteriormente sitúa a las pruebas cutáneas como métodos rentables para descartar sensibilización a PLV si se obtienen resultados negativos; pero, una prueba positiva tiene menor rentabilidad discriminativa.

El prick-prick es una variación de la prueba intraepidérmica, realizándose una punción previa del alimento en fresco y posteriormente de la piel del paciente. En caso de historia muy sugestiva de APLV y pruebas con extractos comerciales negativos, puede ser una alternativa para demostrar sensibilización.

II.5.3.2 Determinación de IgE específica sérica

La determinación de IgE específica es una manera objetiva de cuantificar la sensibilización a un alérgeno alimentario, en el caso de la leche de vaca es posible realizar determinación de IgE frente a leche entera o frente a sus fracciones. La negatividad en IgE para leche entera implica también un resultado negativo para las fracciones, así que no procedería su realización. Existen diferentes métodos validados de medición cuantitativa de IgE con buena correlación y similar eficacia. La sensibilidad de estos métodos es alta a la hora de la detección de inmunoglobulinas,

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

detectando incluso anticuerpos de baja afinidad; su utilidad clínica podría variar según el paciente. En el caso de las PLV se consideran de alta rentabilidad diagnóstica.

Representan una alternativa a las pruebas intraepidérmicas cuando no es posible su realización (patología cutánea, toma de fármacos...etc); aún así debe tenerse en cuenta su mayor coste económico y la no disponibilidad inmediata de los resultados.

En la práctica clínica, se utiliza un valor de 0,35 kUA / l como punto de corte de positividad. Si se obtiene un valor elevado para leche de vaca, la determinación de IgE específica para sus fracciones es de gran interés diagnóstico; ya que se ha relacionado el descenso de caseína y BLG durante la evolución clínica, con predisposición a la tolerancia ⁽⁸⁸⁾. No se ha demostrado una asociación entre la magnitud de los títulos de IgE específica y la gravedad de los síntomas presentados; y no parece existir relación entre los valores de estos anticuerpos como factores de pronósticos en el desarrollo de la tolerancia ni en su predicción temporal. Si puede observarse como un descenso en los niveles de IgE puede relacionarse con mayor probabilidad de tolerancia ⁽⁸⁹⁾.

* **Diagnóstico por componentes** ⁽⁶⁵⁾

En los últimos años, muchos proyectos de investigación se han centrado en el reconocimiento de determinados epítomos de PLV, por parte de la IgE; este método diagnóstico proporciona información predictiva acerca de alergia persistente o no a PLV. En el caso de pacientes con alergia persistente se objetiva positividad para IgE frente a determinados epítomos de caseína, no presentes en pacientes con alergia transitoria. Asimismo, se ha observado una relación positiva entre el número de epítomos de BLG y caseína y presencia de reacciones más graves en pruebas de provocación oral.

II.5.4 Test de exposición oral controlada

La prueba definitiva capaz de confirmar o descartar la presencia de APLV, es el test de exposición controlada más conocido como prueba de provocación. En la práctica clínica diaria, la demostración de presencia de IgE específica y un episodio clínico compatible reciente (en los últimos 3-6 meses), así como una historia de anafilaxia, haría innecesaria la prueba de provocación. Se trata de una prueba que puede suponer

56

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

un riesgo para el paciente, además requiere tiempo y recursos sanitarios para que sea realizada de modo óptimo. Aunque el *gold standard* diagnóstico sería una prueba oral a doble ciego controlada con placebo, la utilización de pruebas de provocación a simple ciego o en abierto son aceptadas en la práctica clínica diaria.

Debe planificarse de manera individual, aunque lo recomendable es iniciar el estudio con dosis inferiores a las que desencadenaron la última reacción; se procederá a alcanzar una cantidad de 200-250 cc de leche o volumen aproximado de una toma para los lactantes (fórmula artificial de continuación). Tras alcanzar la cantidad completa, el paciente deberá permanecer en observación unas dos horas. El paciente introducirá las PLV en domicilio según instrucciones del profesional, no confirmándose tolerancia total hasta pasada al menos una semana después de la introducción.

El objetivo de este estudio no es solo confirmar la presencia de alergia a PLV, sino también determinar la dosis umbral capaz de desencadenar síntomas en pacientes candidatos a terapias de inducción a la tolerancia. La realización de esta prueba puede, en ocasiones, evitar dietas estrictas innecesarias o sumamente restrictivas mejorando la calidad de vida y la seguridad tanto del paciente como de su entorno más cercano.

Para llevar a cabo una prueba de provocación oral deben tenerse en cuenta varios aspectos:

- Consentimiento informado. El paciente y/o familiares y/o tutores legales (en caso de minoría de edad o no autonomía) estarán informados detalladamente del procedimiento, así como de los posibles riesgos, dando su conformidad a través de un consentimiento firmado.
- Compañía. El paciente deberá estar acompañado por un familiar cercano o tutor legal durante el estudio.
- El paciente ha de estar clínicamente estable de otros tipos de patologías (alérgicas, infecciosas...); y, debe evitar, en la medida de lo posible, medicación que pueda interferir con los resultados (antihistamínicos, corticoides sistémicos...).

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- La prueba deberá realizarse por personal entrenado en el reconocimiento y manejo precoz de posibles reacciones severas, así como disponer del equipamiento técnico y medicación necesarios para su abordaje.
- En el caso de los lactantes deberá utilizarse una fórmula artificial adecuada según la edad del niño. A partir de los 12 meses podrá utilizarse, si no existe otro inconveniente, la leche de vaca.
- Tras alcanzar la dosis máxima tolerada, el paciente deberá permanecer en observación al menos dos horas.
- La pauta y fraccionamiento de la dosis será individualizada según el paciente, alcanzando una dosis total equivalente a la requerida según edad y necesidades.

Una provocación oral se considera positiva si se reproducen síntomas clínicos compatibles con una alergia, durante la realización o en el período de observación final. Deberá manejarse de manera precoz y se procederá a la administración de medicación y otras medidas terapéuticas necesarias para reestablecer el estado de salud del paciente. Se prescribirá terapia domiciliaria si fuese necesario y se establecerá la dieta estricta de exclusión.

Existen algunas contraindicaciones para la realización de esta prueba:

- Embarazo.
- Patología crónica exacerbada o mal controlada (dermatitis atópica grave, asma bronquial...).
- Contraindicación para recibir adrenalina.

II.5.5 Otras pruebas diagnósticas

- **Pruebas epicutáneas**

Las pruebas de parche con alérgenos alimentarios se usan fundamentalmente en patologías que cursan con reacciones no mediadas por IgE o de mecanismo mixto y otras reacciones de tipo retardado (dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica...). Se trata

58

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

de métodos no estandarizados, no habiéndose establecido dosis, presentación o vehículo para alérgenos alimentarios; por este motivo no se encuentran dentro del estudio rutinario de una alergia alimentaria. Guías europeas y estadounidenses hacen una excepción en el caso de dermatitis de contacto, donde si podrían ser de utilidad.

- **Prueba oral o labial**

Se trata de una prueba cuya rentabilidad diagnóstica no ha sido validada científicamente. Consiste en la colocación de una porción del alimento sospechoso en contacto directo con el labio y/o mucosa y, observación en 15-20 minutos; se considerará positiva ante la aparición de reacción local perioral. A pesar de no estar determinada su utilidad mediante estudios científicos de calidad, podría ser de utilidad para evitar test de provocación oral a pacientes con resultados positivos evitando posibles reacciones más severas tras la ingesta.

- **Dieta de exclusión**

La base del tratamiento ante la identificación de una alergia alimentaria mediada por IgE, es la dieta estricta de eliminación; asimismo, este tipo de dietas pueden utilizarse con finalidad diagnóstica. Este uso se aplica principalmente en reacciones adversas alimentarias no mediadas por IgE, enfermedades como la dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y/o enteropatía inducida por proteínas.

- **Otras:**

Se han estudiado otras técnicas empleadas para el estudio de una alergia alimentaria, cuya utilidad en la práctica clínica está cuestionada. La mayoría no dispone de aval científico ni estandarización metodológica para su realización, por lo que podrían conducir a diagnósticos erróneos y dietas restrictivas sin fundamento. Algunos de estos métodos son:

- Determinación de inunoglobulinas: IgG, IgA, IgM.
- Cuantificación de IgE total.
- Cinesiología.
- Estudios citotóxicos.

59

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

El siguiente esquema ⁽⁴⁸⁾ sintetiza la aproximación diagnóstica para una sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE.

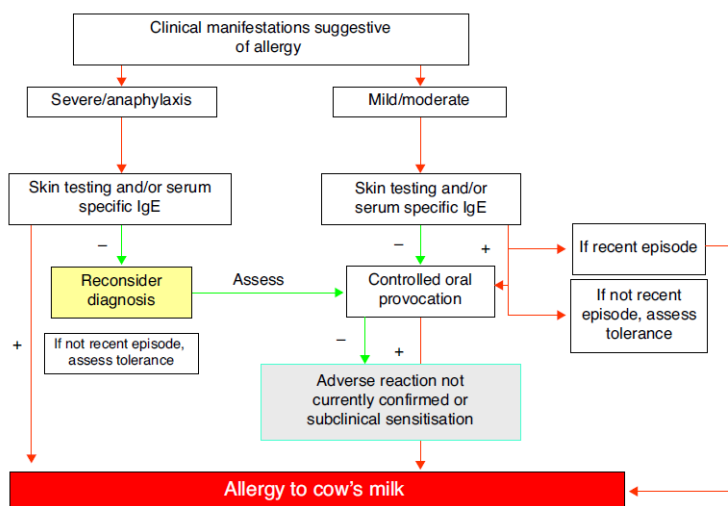


Figure 1 Diagnostic algorithm of allergy to cow's milk.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.6. Evolución:

La alergia alimentaria mediada por IgE, principalmente la que se inicia en los primeros años de vida, se caracteriza por evolucionar hacia la tolerancia espontánea en un grupo importante de pacientes. En el caso de la APLV tiende a remitir en un porcentaje importante de niños; se establecen los siguientes porcentajes de superación aproximados según edad ^(90,91):

- Tolerancia al primer año de vida: 50-60%.
- Tolerancia a los dos años: 70-75%.
- Tolerancia a los cuatro años: 85%.

A partir de esta edad, la remisión espontánea resulta mucho menos probable; se estima que la alergia a proteínas de leche de vaca se convierte en persistente a partir de los 6-7 años de edad, en aproximadamente un 10% de los casos iniciales. *Saarinem KM. et al* ⁽⁹²⁾, no muestran datos tan optimistas, sugiriendo que un porcentaje de hasta un 25% de niños con APLV, sufrirá una alergia persistente pasados los 10 años de edad.

Se han publicado otros estudios, donde se objetiva que el porcentaje de resolución de APLV varía según localización geográfica y diseño del estudio. Un estudio realizado en Europa ⁽⁹³⁾ señala un porcentaje de superación de APLV al año de edad de aproximadamente un 57%.

Hasta la actualidad, no se ha demostrado ningún factor que prediga de manera taxativa qué paciente y en que momento evolutivo superará su alergia a las proteínas de leche de vaca. Afirmación que puede extenderse a otros tipos de alergia de inicio en la edad infantil: huevo, pescados...

Hay publicaciones que aportan indicios de que niveles altos de IgE específica, así como un mayor tamaño de pápulas obtenidas durante las pruebas intraepidérmicas irían a favor de una alergia persistente o de peor pronóstico; mientras que valores en descenso o negativización en ambos test se asocian a una alergia superada o en proceso de tolerancia espontánea. A pesar de estos datos, el único estudio que identifica

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

realmente una alergia superada es la prueba de exposición oral ⁽⁹⁴⁾.

Existen otros factores que parecen haberse relacionado con el pronóstico de la alergia alimentaria como son la gravedad clínica, comorbilidades (dermatitis atópica, asma bronquial) y edad de debut de la alergia; pero tampoco estos aspectos establecerán pautas que eviten la prueba de provocación.

II.6.1. Factores asociados a alergia persistente a leche de vaca

II.6.1.1 Niveles de IgE específica y tamaño de prueba cutánea

Uno de los principales factores en contra del valor predictivo de estas pruebas radica en que ambas determinaciones dependen de la edad del paciente; así que el establecimiento de puntos de corte no es posible a no ser que se apliquen en una muestra de pacientes de características superponibles al estudio original.

Un estudio recientemente realizado por Caubet y cols ⁽⁹⁵⁾, establece un punto de corte en la determinación de IgE específica para caseína. Afirman que valores que igualen o superen los 20.2 kU/L apuntan a pacientes que no superarán la prueba de provocación oral con leche cocinada (repostería/bollería); mientras que valores ≤ 0.94 kU/L, indican que un porcentaje elevado de pacientes (95%) serán capaces de tolerar este tipo de productos.

Bartnikas et al ⁽⁹⁶⁾, concluyen en su análisis que pacientes con una pápula < 7 mm para leche de vaca, tienen un alta probabilidad de tolerar leche cocinada (bollería).

II.6.1.2 Factores genéticos

Otros autores han centrado su objetivo de análisis en la posible susceptibilidad genética:

❖ Yavuz et al ⁽⁹⁷⁾, proponen que los pacientes con genotipo GG para el gen STAT6 y un valor de IgE específica > 6 kU/L para PLV, predispondría a padecer una alergia a PLV de tipo persistente.

62

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

❖ Jacob et al ⁽⁹⁸⁾, observan que pacientes homocigotos para el polimorfismo IL-10-1082G/A para este gen asociado a la IL-10 tienen una elevada probabilidad de desarrollar una alergia de tipo persistente.

❖ Se han elucidado otros marcadores de APLV persistente como son la positividad para caseína (Bos d8) y BLG (Bos d5) ⁽⁹⁹⁾.

En la práctica clínica, pueden verse pacientes que debutan con alergia a proteínas de leche de vaca en la edad adulta. Si bien el manejo clínico tiende a ser similar al del paciente pediátrico, no existen publicaciones que aclaren la historia natural ni el pronóstico de la APLV de inicio en edades medias de la vida.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.7 Prevención

En las últimas décadas la sociedad ha sido testigo de un incremento alarmante en la prevalencia de la alergia a alimentos; por este motivo se han analizado múltiples factores que pudieran condicionar estrategias de prevención.

En un trabajo publicado recientemente llevado a cabo por Turner PJ et al ⁽¹⁰⁰⁾ se llevó a cabo un análisis de la evidencia de algunas posibles intervenciones destinadas a prevenir la alergia a alimentos.

➤ **Período neonatal:**

- Evitación materna de alérgenos: Sin evidencia para la reducción de sensibilización y/o alergia alimentaria.
- Suplementación materna con aceite de pescado: parece disminuir la sensibilización a cacahuete y huevo, sin evidencia protectora en el desarrollo de alergia alimentaria a estos u otros alimentos.
- Suplementación con probióticos durante el embarazo: no efectos demostrados en la sensibilización o alergia alimentaria.

➤ **Período de lactancia materna:**

Sin evidencia reductora de la prevalencia de alergia alimentaria en relación con la evitación de potenciales alérgenos en la dieta materna o con la administración de suplementos de aceite de pescado ni probióticos.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

➤ **Período de alimentación infantil:**

- Uso de fórmula artificial hidrolizada (parcial o extensamente): sin evidencia de reducción de la aparición de una alergia alimentaria.
- Suplementación con prebióticos: sin evidencia de reducción en la incidencia de alergia alimentaria ni otras enfermedades atópicas.
- Suplementación con probióticos: *Evidencia baja de reducción en la sensibilización a proteínas de leche de vaca*; esta afirmación se basa en estudios que combinan la suplementación tanto en la madre como en el niño. Se desconoce el impacto de la intervención en la suplementación por separado.
- Introducción precoz en la dieta infantil de alimentos potencialmente alergénicos:
Con una evidencia científica moderada se afirma que:
 - La introducción del huevo entre los 4-6 meses reduce el riesgo de alergia a huevo.
 - La introducción de cacahuete entre los 4-11 meses reduce el riesgo de alergia a cacahuete.

➤ **Actuaciones sobre el cuidado de la piel:**

Sin evidencia científica acerca de que determinados cuidados de la piel supongan una reducción en la incidencia de alergia a alimentos.

Tras analizar todos los aspectos revisados puede afirmarse que, en el momento actual, **no se ha descrito ninguna intervención** que tenga un soporte de evidencia científica lo suficientemente fuerte como para ser el fundamento de algún tipo de recomendación **dirigida a la prevención de la sensibilización y desarrollo de una alergia a alimentos**.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Se recomienda la lactancia materna durante los cuatro-seis primeros meses de vida, aunque esta medida tampoco supone un impacto en la aparición de una alergia a alimentos.

Se ha especulado también, si el tipo de parto podría influir en la prevalencia de APLV; se cuestionó si la cesárea predisponía en cierta medida al desarrollo de APLV debido a la asepsia en comparación con la exposición a patógenos presentes en el canal del parto. No se ha demostrado ninguna evidencia científica de dicha hipótesis ⁽⁶⁵⁾.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.8. Opciones terapéuticas:

II.8.1 Dieta de eliminación

En la alergia alimentaria el estándar terapéutico en la actualidad es la dieta de evitación estricta del alérgeno responsable, así como de alimentos de los que pudiera formar parte en cualquier presentación y/o cantidad.

Por lo tanto, una vez establecido el diagnóstico de APLV, debe informarse al paciente y a sus familiares directos que han de iniciar una dieta de eliminación del alimento implicado. El paciente y familiares, deben ser instruidos en el reconocimiento del alérgeno mediante una correcta interpretación del etiquetado. Según el **Reglamento 1169/2011** ⁽¹⁰¹⁾ sobre la información alimentaria facilitada al consumidor, la leche de vaca y sus derivados es de declaración obligatoria, como componente capaz de causar un problema alérgico. La dieta de evitación no debe limitarse a la ingesta de proteínas de leche, ha de advertirse en cuanto a otras posibles vías de contacto que pueden desencadenar síntomas. La vía cutánea se relaciona muchas veces con la aparición de reacciones: besos, caricias, productos de higiene que contienen proteínas lácticas en su composición...etc.

Los objetivos del tratamiento en caso de APLV son:

- Desaparición y/o evitación de síntomas clínicos.
- Dieta nutricionalmente adecuada con aporte equilibrado de micro y macronutrientes indispensables en las fases de crecimiento del niño. Habrá que prestar especial atención en caso de niños con múltiples alergias alimentarias, aparte de APLV.
- Reconocimiento y manejo precoz de posibles reacciones alérgicas accidentales.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.8.2 Fórmulas de sustitución de leche de vaca

II.8.2.1 Lactancia materna

En el caso de un paciente que ha sido diagnosticado de APLV, una de las opciones es continuar con lactancia materna. La madre podrá realizar una dieta libre y variada sin exclusión de PLV; a pesar de que se han aislado proteínas de leche de vaca en leche materna, los casos de clínica asociada en niños alérgicos que reciben lactancia materna exclusiva son excepcionales.

II.8.2.2 Leche de otros mamíferos

Cuando existe una alergia a proteínas de leche de vaca, lo habitual es que el paciente esté sensibilizado a leche de otros mamíferos y no las tolere; fundamentalmente debido a la presencia de una reactividad cruzada entre proteínas homólogas presentes en la leche. Existen pacientes capaces de tolerar leche de otros mamíferos, pero tiene que comprobarse previamente mediante una provocación oral controlada. Como norma general se recomienda la exclusión de leche de otros mamíferos (cabra, oveja, yegua...) ^(102,103).

II.8.2.3 Fórmulas de sustitución

Si el paciente continúa con lactancia materna que necesita suplementación o se decide continuar con lactancia artificial, se recurrirá a fórmulas especiales. Las características ideales ⁽⁴⁸⁾ de una fórmula de sustitución son:

- Seguridad. Deben ser fórmulas con baja alergenicidad, sin probabilidad de reactividad cruzada con PLV.
- Óptima desde el punto de vista nutricional.
- Sabor agradable.
- Bajo coste.
- Posibilidad de facilitar la adquisición de tolerancia.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.8.2.3.1 Fórmulas hidrolizadas

- Fórmulas altamente hidrolizadas

Se trata de fórmulas derivadas de proteínas de leche de vaca que contienen péptidos de un tamaño inferior a 3000 Da ⁽¹⁰⁴⁾, aunque en su mayoría están compuestas por péptidos de peso molecular inferior a 2000 Da e incluso < 1000 Da. Por definición, las fórmulas hipoalérgicas deberían ser toleradas por, al menos, el 90% de los niños con diagnóstico de APLV ⁽¹⁰⁵⁾. Actualmente la mayoría de fórmulas de este tipo que se comercializan son a base de caseínas. En niños extremadamente sensibles podrían aparecer reacciones alérgicas, aunque son casos muy poco frecuentes (1-2%). Los pacientes que reaccionan de manera excepcional a este tipo de fórmulas altamente hidrolizadas suelen presentar síntomas gastrointestinales; lo indicado sería probar con otra fórmula o cambiar a una fórmula elemental.

Desde el punto de vista nutricional, se han realizado estudios a largo plazo donde no se observan diferencias en el crecimiento y desarrollo de niños alimentados con lactancia materna, fórmulas artificiales de leche de vaca o fórmulas altamente hidrolizadas ⁽¹⁰⁶⁾.

Los inconvenientes más frecuentemente asociados a este tipo de fórmulas son sus características organolépticas (mal sabor) lo que produce el rechazo por parte de los lactantes; y, cambios en las características de las heces del bebé (color, consistencia, olor...).

- Fórmulas parcialmente hidrolizadas

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas son más económicas y tienen mejor sabor que las anteriores, pero la alergenicidad residual de los péptidos parcialmente hidrolizados (10000-20000 Da) es capaz de desencadenar reacciones de tipo alérgico. Por este motivo no están indicadas en niños con diagnóstico de APLV.

- Fórmulas elementales

Las fórmulas elementales están compuestas de aminoácidos sintéticos y se reservan para casos de anafilaxia grave, que se observan poco habitualmente en lactantes. Asimismo, en ocasiones se han usado en pacientes que no aceptan las altamente

69

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

hidrolizadas por su sabor, las elementales son menos amargas. Se trata de fórmulas sin lactosa, con grasas vegetales y con suplementos de micronutrientes. Tienen una serie de inconvenientes como puede ser su mayor carga renal por su mayor osmolaridad, y su coste económico superior.

II.8.2.3.2 Fórmulas vegetales

- Fórmulas a base de proteína de soja

Estas fórmulas están compuestas a base de proteína de soja sometida a tratamientos físicos para adecuar sus características físicoquímicas para su consumo. Conservan su capacidad antigénica, por lo que no pueden considerarse hipoalergénicas pero son bien toleradas por la mayoría de los pacientes con alergia a PLV en los que se indican. Tienen un menor coste, mejor sabor y mejor aceptación que las fórmulas hidrolizadas por lo que suponen una alternativa como fórmula de sustitución a partir del año de vida.

La alergia a la soja no parece representar un problema en nuestro país donde sólo el 4% de los recién nacidos evaluados presentaron co-sensibilización a soja, sin relevancia clínica y con buena tolerancia a la prueba de provocación oral en todos los casos ⁽¹⁰⁷⁾.

El uso de la soja no se recomienda en menores de seis meses de edad ⁽¹⁰⁸⁾, ya que no resulta nutricionalmente adecuado y no parece ser la mejor opción en pacientes con enteropatía a proteínas de leche de vaca o en casos de alergia no mediada por IgE.

- Fórmulas a base de arroz

Las fórmulas a base de proteínas de arroz suponen otra alternativa para niños con diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca. Tienen un escaso poder alérgico y producen una baja tasa de reacciones adversas.

El valor biológico de las proteínas de arroz es menor al de las PLV, por este motivo las fórmulas suelen estar suplementadas con aminoácidos (lisina, triptófano y arginina). Estas fórmulas representan una alternativa en niños menores de un año que no toleren las fórmulas hidrolizadas y/o las rechacen ⁽⁶⁵⁾.

70

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.8.3 Manejo de reacciones adversas

Una de las finalidades principales del tratamiento de una alergia alimentaria incluye el manejo de reacciones. Tanto el paciente como su familia y su entorno más cercano deben estar instruidos para el reconocimiento precoz y una óptima actuación ante posibles reacciones alérgicas accidentales. La educación sanitaria cobra en este punto una vital importancia ya que la alergia alimentaria condiciona la vida y el entorno familiar y social del paciente afecto.

Debe incidirse en los siguientes aspectos:

- Tipo de reacciones: Reconocimiento del amplio abanico de síntomas (respiratorios, cutáneos, digestivos...) mediante los que puede manifestarse una reacción alérgica; poner en conocimiento que pueden oscilar desde síntomas leves (prurito oral) hasta ser potencialmente fatales (anafilaxia).
- Conocimiento de la medicación disponible para el tratamiento precoz de las reacciones: antihistamínicos, tratamiento broncodilatador (aerosoles), corticoides, adrenalina. Instruir bien en la dosis, vía de administración, secuencia de administración...etc.
- Plan de actuación. Si se considera necesario, toda la información anterior puede sintetizarse en documentos que contengan el plan a desarrollar en caso de reacción. Suelen incluir datos generales del alumno, fotografía (para un rápido reconocimiento), alimentos responsables, fármacos a administrar, teléfonos para avisar a la familia...etc.

II.8.4 Inducción a la tolerancia

II.8.4.1 Inmunoterapia oral

En la actualidad no existen opciones terapéuticas estandarizadas de inducción a la tolerancia, pero continúan realizándose estudios que se basan en posibles formas de

71

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

inmunoterapia (oral, sublingual, subcutánea...). Estas estrategias estarían dirigidas principalmente para aquellos pacientes con APLV persistente y/o manifestada con reacciones anafilácticas reiteradas. Skripak JM et al ⁽¹⁰⁹⁾ publicaron un estudio donde señalaban como candidato ideal a este tipo de tratamiento aquel paciente con APLV con niveles de IgE específica para leche de vaca > 50 kU/L.

La inmunoterapia oral (OIT) es un tratamiento activo emergente cuyo objetivo es inducir la tolerancia a las proteínas de leche de vaca con el fin de minimizar el riesgo de reacciones alérgicas y mejorar la calidad de vida del paciente y su entorno directo. La OIT se basa en administrar por vía oral la leche, se inicia el procedimiento con cantidades muy pequeñas de manera regular y un ascenso gradual de la dosis. El procedimiento finaliza al alcanzar la dosis normal según la edad del paciente o la dosis máxima tolerada con seguridad.

Se han publicado múltiples protocolos como los resumidos en la siguiente tabla ⁽⁶⁵⁾:

TABLA II. Estudios de inmunoterapia oral con leche de vaca.						
Autor, año	Tipo	Estudio ciego	Total sujetos	Duración	Tasa de éxito de desensibilización	Abandonos
Meglio, 2004 ⁽⁷¹⁾	OIT	No	21	6 meses	72%	14%
Longo, 2008 ⁽⁷²⁾	OIT	No	30	1 año	36%	10%
Skripak, 2008 ⁽⁷³⁾	OIT	Si	20	6 meses	92%	8%
Zapatero, 2008 ⁽⁹⁴⁾	OIT	No	18	14 semanas	89%	5%
Martorell, 2011 ⁽⁹⁵⁾	OIT	No	30	12 meses	90%	0,1%
Keet, 2012 ⁽⁹⁶⁾	OIT/SLIT	No	30	15 meses	93%	7%
García-Ara, 2013 ⁽⁷⁷⁾	OIT	No	36	3 meses	92%	8%

OIT: inmunoterapia oral; SLIT: inmunoterapia sublingual.

Gran parte de estos estudios consiguen un estado de desensibilización, es decir, una pérdida temporal de reactividad o aumento de dosis umbral capaz de desencadenar una reacción. Sólo permanece durante la terapia activa y es debida a la exposición continua y regular a la leche de vaca.

Pocos trabajos demuestran una tolerancia definitiva, que implicaría una ausencia de reactividad total a un alérgeno alimentario ingerido, en ausencia de una exposición continua al alérgeno. Sólo podría ser confirmada mediante una prueba de provocación oral tras un período de tiempo con una dieta de exclusión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Durante este tipo de terapias son frecuentes las reacciones alérgicas, aunque en su mayoría son leves. En cuánto al porcentaje de éxitos de los diferentes protocolos suele ser alentador, aproximadamente entre un 50-75% de los pacientes alcanza la dosis de mantenimiento ⁽¹¹⁰⁾. Se establecen unas tasas de abandono de entre un 10-20 % en la fase de ascenso gradual de dosis, así como un 10-20% en la fase de mantenimiento.

Aunque se han publicado casos aislados sobre el uso de OIT en APLV, en el último trimestre del siglo se han llevado a cabo múltiples investigaciones. Puede afirmarse que la estrategia terapéutica mediante IOT es eficaz incluso en paciente con alergia grave a proteínas de leche de vaca y/o manifestada como anafilaxia ⁽¹¹¹⁾. A pesar de todo, existe poca evidencia acerca de su seguridad y eficacia a largo plazo ⁽¹¹²⁾.

Los mecanismos inmunológicos implicados no han sido aclarados en su totalidad, aunque se persigue establecer un estado de tolerancia inmune mediante la reeducación inmunocelular y humoral. Mediante la inmunoterapia oral se induce una disminución en la activación y liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos con un incremento en los títulos de IgG4 específicos, una disminución de los niveles de IgE, activación de células T reguladoras y la inhibición de la respuesta de tipo Th2 ⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾.

Debido a que en un porcentaje de los pacientes no se completa la inducción por la aparición de reacciones adversas importantes, son necesarias nuevas estrategias terapéuticas como por ejemplo el uso de adyuvantes como puede ser el uso de anticuerpos anti-IgE ⁽¹¹⁷⁾. Otro de los interrogantes de este tipo de tratamiento está en cuánto debe prolongarse la dosis de mantenimiento, asimismo, debe tenerse en cuenta que cuando más dure en el tiempo más problemas pueden presentarse en cuanto a la adherencia de los pacientes ⁽¹¹⁸⁾.

Todos los elementos que producen aún incertidumbre en los tratamientos de OIT contribuyen a que no se haya establecido este tipo de terapias como herramientas de la práctica clínica diaria.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Se han publicado recientemente dos artículos ⁽¹¹⁹⁻¹²⁰⁾ que presentan una **guía española de inmunoterapia oral con huevo y proteínas de leche de vaca**. Se hace una revisión completa del estado actual del tema con datos obtenidos de la experiencia clínica publicada. **Se destacan los siguientes aspectos:**

✓ Esta guía considera dos **estados de desensibilización:**

- Desensibilización completa. El paciente tolera una dosis completa de leche de vaca (200 ml) y puede añadirla a una dieta libre sin restricciones.
- Desensibilización parcial. El paciente puede aumentar la dosis umbral del alimento capaz de producir reacciones en comparación con la dosis que le desencadenaba síntomas antes de ser sometido al procedimiento. Los objetivos de este punto serían minimizar el riesgo de reacciones desencadenadas por pequeñas cantidades del alimento (trazas, alérgeno oculto...); así como, facilitar en un futuro la continuación y finalización del procedimiento hasta alcanzar una desensibilización completa si fuera posible.

✓ Los trabajos analizados revelan una evolución hacia la tolerancia que se sitúa entre un 38% y un 75% de los pacientes APLV sometidos a protocolos de OIT tras un período en fase de mantenimiento de entre 1 y 4 años ^(119,120). Se han llevado a cabo metaanálisis con los últimos estudios publicados que aportan un beneficio de la OIT en cuanto a la desensibilización (índice de riesgo (RR) = 0,16; IC del 95%: 0,10 a 0,26); los datos obtenidos también orientan hacia una falta de respuesta sostenida pero no está confirmado (RR = 0.29, IC del 95% 0.08,1.13) ⁽¹²¹⁾. Puede afirmarse que la inmunoterapia oral es efectiva para producir una desensibilización en APLV (Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A).

✓ La inmunoterapia oral no está exenta de riesgos, a pesar de que la mayoría de reacciones que aparecen son leves; pueden aparecer reacciones graves y otros cuadros como la esofagitis eosinofílica.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- ✓ Los **pacientes candidatos** a OIT serán:
 - Pacientes con IgE mediada a PLV.
 - Pacientes con alergia persistente a partir de los dos años de edad. (Las edades se podrán cuestionar en caso de niños con anafilaxias de repetición).
- Existen algunos **aspectos que contraindican** la incorporación del paciente a un procedimiento de OIT:
 - APLV no mediada por IgE
 - Enfermedad atópica mal controlada: asma bronquial, dermatitis atópica grave...
 - Patología crónica digestiva: enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis eosinofílica...
 - Estado de inmunosupresión
 - Enfermedades o tratamientos crónicos que contraindiquen la administración de adrenalina.
 - Apoyo familiar insuficiente: dificultades para comprender procedimiento y riesgos asociados, no compromiso de visitas pactadas y administración de dosis de mantenimiento, hogar familiar no estructurado...etc.
- **Requisitos imprescindibles** para la realización de OIT:
 - Personal sanitario (medicina/enfermería) entrenado en el procedimiento y manejo de posibles eventos adversos durante su realización.
 - Recursos sanitarios especializados: espacio apropiado, recursos terapéuticos (medicación, material...).
 - Disponibilidad en el centro de unidades de observación prolongada y/o ingreso del paciente en caso de reacciones severas.
- **Presentación ideal del producto** para OIT en caso de APLV.
 - Parece que la presentación ideal para realizar un proceso de inmunoterapia es la leche líquida en su presentación comercial, con o sin lactosa; una

75

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

vez alcanzados los 100 ml podría ser sustituida por productos lácteos fermentados. (Nivel de evidencia V. Grado de recomendación D: opinión de expertos).

▪ **Dosis alcanzada**

- Según los diferentes protocolos revisados, la dosis propuesta con mayor frecuencia es de 200 cc/día, alcanzando algunos estudios la dosis de 250cc. La cantidad de proteínas oscila entre 6 y 7.5 gramos/día. La dosis total diaria se administra en una o dos dosis.

- En pacientes que no completan el protocolo, una dosis de 15 ml podría ofrecer protección ante reacciones accidentales por contactos mínimos. El mantenimiento de dicha dosis, podría facilitar un aumento de tolerancia en el futuro.

Ni la Guía Española de OIT ^(119,120) ni otros documentos consenso de APLV como el propuesto por *Martorell-Aragóns A, et al* ⁽⁴⁸⁾, establecen una edad ideal para someter al paciente a un proceso de inducción a la tolerancia. Hay que individualizar cada caso teniendo en cuenta riesgo-beneficio, posibilidad de tolerancia espontánea...etc. Existen varios grupos de españoles que han publicado procedimientos exitosos de OIT incluso en niños menores de 12 meses ^(122,123).

II.8.4.2 Otros tipos de inmunoterapia

La **inmunoterapia sublingual** (SLIT) por definición, consiste en aplicar una pequeña cantidad del alimento debajo de la lengua donde se mantiene normalmente entre 2-3 minutos para luego ser escupido o tragado. Este tipo de inmunoterapia implica el uso de dosis inferiores a las utilizadas en terapias de inmunoterapia oral. Se ha llevado a cabo con diferentes alimentos asociando estado de desensibilización clínica y cambios inmunológicos moderados. Su perfil de seguridad es favorable y la tolerabilidad variable, siendo el prurito orofaríngeo el efecto adverso observado más frecuentemente. Aunque los estudios que comparan la SLIT con la OIT son bastante limitados, el perfil de seguridad de la SLIT se produce a expensas de una eficacia más reducida ⁽¹²⁴⁾. Con la OIT los efectos clínicos son más sólidos pero los eventos adversos son mucho más frecuentes y en ocasiones pueden limitar e incluso contraindicar la terapia. Hay algún estudio publicado ⁽¹²⁵⁾ con pacientes diagnosticados de APLV donde

76

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

se aplica un protocolo de SLIT, y se objetiva un aumento de la dosis tolerada; se trata de un estudio de tamaño muestral muy pequeño con menos de 10 pacientes. Hacen falta más estudios para poder protocolizar este tipo de terapias (dosis óptima, duración...).

Se han barajado otras vías de administración de **inmunoterapia**, como puede ser la **epicutánea**. Los datos publicados con este tipo de tratamiento también son escasos y con series de muy pocos pacientes.

II.8.4.3 Terapia dietética con leche de vaca sometida a calor

Existen diversos trabajos que sugieren que una dieta que contenga pequeñas porciones de alérgenos proteicos de leche de vaca sometida alta temperatura (cocinada) puede acelerar la tolerancia oral espontánea a la leche de vaca ⁽⁶⁵⁾.

II.8.4.4 Tratamientos coadyuvantes

Con el objetivo de facilitar el procedimiento de inducción a la tolerancia a un alimento y disminuir el riesgo de reacciones adversas durante un protocolo de OIT; se han utilizado terapias adyuvantes como puede ser la utilización de anticuerpos de tipo anti-IgE (omalizumab). Hay publicados estudios de terapias de inducción a tolerancia con la administración concomitante con omalizumab con diversos alimentos como el cacahuete ⁽¹²⁶⁾ y proteínas de leche de vaca ^(127, 128).

II.8.4.5 Otro tipo de terapias

Hasta la actualidad se han desarrollado otro tipo de abordajes terapéuticos los cuales presentan escaso aval científico por el momento. Entre estas terapias aparece una **vacuna recombinante** que incluye alérgenos de cacahuete encapsulados en *Escherichia coli* ⁽¹²⁹⁾; una **formulación herbal china**, Food Allergy Herbal Fórmula ⁽¹³⁰⁾, **péptidos de cacahuete** ⁽¹³¹⁾. Se trata de estudios que no han progresado a etapa de ensayo clínico a gran escala, por lo que necesitarán de un desarrollo amplio previo a su aplicación en la práctica clínica. Otro aspecto que se está estudiando en relación a la prevención y/o manejo de la alergia alimentaria y otras enfermedades, es la **actuación sobre el**

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

microbioma intestinal. Hay un estudio ⁽¹³²⁾ publicado con niños diagnosticados de APLV que al ser alimentados con una fórmula hidrolizada enriquecida con *lactobacillus rhamnosus* (LGG), superan de manera espontánea su alergia antes del año en comparación con otro grupo alimentado con fórmula no enriquecida.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

II.9. Calidad de vida y entorno:

Un aspecto muy importante para el paciente pediátrico alérgico a proteínas de leche de vaca, así como a otros alimentos, es fomentar una calidad de vida aceptable. Esto afecta no solo a su ambiente familiar sino también a la esfera social y el entorno escolar donde pasa muchas horas al día; por este motivo es imprescindible la información y la formación de todas las personas que tienen contacto con este tipo de pacientes. Deberían estar adiestrados en la detección precoz y actuación efectiva ante posibles reacciones alérgicas accidentales.

Se han publicado estudios dirigidos a analizar políticas dirigidas a preservar la seguridad y la integridad del niño alérgico en el entorno escolar. *Kao LM et al* ⁽¹³³⁾ publicaron recientemente un artículo basado en los resultados de encuestas realizadas por personal trabajador de centros escolares; los resultados obtenidos muestran las carencias en de medidas de prevención y limitación de los recursos necesarios (información, ausencia de medicación...). A pesar del conocimiento de algunas políticas necesarias por parte del personal (reconocimiento de reacciones, disponibilidad de adrenalina y otra medicación necesaria, estrategias de limpieza, adecuado etiquetado...), era frecuente la aparición de reacciones alérgicas accidentales en ocasiones de extrema gravedad. Esto se traduce en que las políticas de actuación continúan siendo deficientes en calidad y/o cantidad. Asimismo, se analizó el beneficio de tener personal sanitario presente en el centro, como sería el caso de disponer de una enfermera entrenada.

Por estos y otros motivos, en la actualidad muchos centros escolares no están adecuadamente preparados para garantizar la seguridad de un paciente pediátrico con una alergia alimentaria ^(134,135); y así es percibido, en ocasiones, por la familia del niño ⁽¹³⁶⁾.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Este tema también ha sido abordado en nuestro país, un artículo reciente refleja la necesidad de promover el interés del personal docente para actuar en la promoción y educación para la salud en los colegios. Lo ideal sería contar con programas específicos avalados y/o en colaboración con el colectivo sociosanitario y sistema nacional de salud ⁽¹³⁷⁾.

En el caso de la alergia a proteínas de leche de vaca como se ha señalado, las transgresiones dietéticas son relativamente frecuentes debido a la ubicuidad de estas proteínas en la industria alimentaria y en general, en la alimentación rutinaria de nuestra sociedad.

La alergia alimentaria, incluida la APLV, es la enfermedad alérgica que más costes económicos genera. Esto se debe por un lado a la frecuencia de reacciones y los gastos sanitarios que esto genera y; por otro lado, también computa el elevado precio que tienen las fórmulas de sustitución de leche de vaca utilizadas durante al menos, los dos primeros años de vida del paciente.

Por estos motivos, se continúa investigando la terapia ideal que asegure la tolerancia a PLV. La tendencia actual continúa hacia procedimientos de inducción a la tolerancia oral, con o sin coaduvancia (Omalizumab); ya que consiguen una normalización de la vida cotidiana del paciente con mejora tanto de el estado físico como pisco-social y su traducción en eficiencia (debido a la reducción de reacciones adversas, asistencia sanitaria, fármacos...etc)

Debido a la globalización actual de nuestra sociedad, sería lógico pensar que las alergias subsidiarias a estas terapias de inducción a la tolerancia debieran llevarse a cabo con otros alimentos según hábitos dietéticos de la población. Recientemente hemos publicado un caso de inducción a la tolerancia oral con coco en una paciente de origen tailandés, con clínica anafiláctica ⁽¹³⁸⁾.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

81

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- Se ha observado un incremento alarmante de la alergia alimentaria en los últimos años; hasta el momento, los únicos tratamientos aprobados para su manejo son la dieta de eliminación y la administración de medicación de rescate en caso de reacciones accidentales.
- Por estos motivos se continúan estudiando **otras opciones de tratamiento** que buscan **alcanzar la tolerancia clínica** con otros objetivos derivados como son: restaurar una dieta normal, mejorar la calidad de vida y disminuir los costes económicos (derivados del cumplimiento de una dieta alternativa sin PLV con el incremento del gasto que supone en “el carro de la compra” de la unidad familiar, así como del tratamiento de reacciones adversas tanto domiciliario como asistencial).
- Una de las opciones terapéuticas más estudiadas es la **inmunoterapia oral**; se ha descrito que un relevante porcentaje de pacientes alcanzan la desensibilización desconociendo la seguridad y eficacia a largo plazo. Se trata de un procedimiento no exento de riesgos debido a la aparición frecuente de reacciones adversas, leve-moderadas en su mayoría.
- **No existen factores predictores bien definidos que garanticen la eficacia y seguridad de un protocolo de inducción a la tolerancia**; existe una **variabilidad individual** del paciente en la respuesta.
- Proponemos la aplicación de un **procedimiento de inducción a la tolerancia** en pacientes con diagnóstico de APLV, que persigue la **individualización según características clínicas y/o disponibilidad del paciente para garantizar el mayor porcentaje de éxitos**.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

IV. OBJETIVOS

83

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivos principales:

- Definición del estado actual de la alergia a proteínas de leche de vaca desarrollado en el apartado de introducción.
- Definición del perfil clínico de pacientes con APLV persistente, valorados en nuestra unidad: edad, sexo, antecedentes familiares de atopia, antecedentes personales de atopia (rinitis, asma, dermatitis atópica...), duración de la lactancia materna, edad de la primera reacción, síntomas clínicos, edad de su primera valoración en el servicio de Alergología...
- Resultados obtenidos tras la aplicación de un protocolo de inducción a la tolerancia oral en niños con alergia persistente a proteínas de leche de vaca. Experiencia en nuestra unidad de Alergia Alimentaria del Hospital Universitario Nra Sra de Candelaria: seguridad, porcentaje de éxitos, tolerancia clínica a corto-medio plazo.

IV.2 Objetivos secundarios:

- Perfil de sensibilización proteico de nuestros pacientes: fracciones proteicas de leche de vaca implicadas, mono o polisensibilización, niveles más elevados de IgE específica.
- Edad de 1ª valoración en Servicio de Alergología.
- Fórmulas de sustitución utilizadas.
- Cambios de perfil de sensibilización a medio plazo: tendencia en la variación de prick test y/o IgE específica a medio plazo (>3 años post-desensibilización).

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Evolución de tolerancia clínica a corto (1 año) plazo: abandono o disminución de dosis de mantenimiento y motivo que lo justifique (aparición de reacciones alérgicas leves/graves, falta de adherencia...)

- Evolución de tolerancia clínica a medio-largo plazo (≥ 3 años): abandono o disminución de dosis de mantenimiento y motivo que lo justifique (aparición de reacciones alérgicas leves/graves, falta de adherencia...)

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

V. PACIENTES

86

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

V. PACIENTES

V.1 Criterios de inclusión:

Se reclutan para el estudio, pacientes en seguimiento por alergia persistente a proteínas de leche de vaca durante el período 2011-2016 que se decide incluir en un protocolo de desensibilización. Debían cumplir los siguientes requisitos:

- Pacientes con diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca que mantienen una sensibilización clínicamente sintomática, tras un período de evitación del alimento; y cuya edad supera los dos años de edad.
- Pacientes con prick test positivo para leche de vaca y/o cualquiera de sus fracciones proteicas, en el momento de su inclusión. Se considera un resultado positivo, si es mayor que el control negativo en, al menos 3 mm del diámetro medio de la pápula.
- Pacientes con IgE específica positiva para leche de vaca y/o cualquiera de sus fracciones proteicas, en el momento de su inclusión. Se considera positivo un resultado de IgE > 0.35kUI/l.
- No tolerancia clínica a PLV comprobado mediante test de provocación oral y/o presencia de reacción adversa reciente (últimos 6 meses) por ingesta inadvertida y/o contacto indirecto.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

V.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con reacción adversa a proteínas de leche de vaca que no cumplan los requisitos anteriores.
- Pacientes con diagnóstico de APLV no mediada por IgE.
- Pacientes con otras patologías de índole alérgica no controladas (asma bronquial, dermatitis atópica moderada-grave...).
- Pacientes con enfermedades que contraindiquen el procedimiento y/o que contraindiquen el uso de adrenalina.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI. MÉTODOS

89

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI. MÉTODOS

Desarrollo del estudio:

El estudio consta de varias etapas:

- **Etapa 1:** Inicio del estudio. Reclutamiento de pacientes; perfil clínico y epidemiológico. Estudio alergológico completo y diagnóstico de APLV.
- **Etapa 2:** Protocolo de inducción a la tolerancia oral. Descripción. Metodología clínica. Parámetros valorados.
- **Etapa 3:** Tolerancia clínica a corto plazo (1 año tras finalizar desensibilización). Tolerancia a proteínas lácteas de otros mamíferos.
- **Etapa 4:** Tolerancia clínica a largo plazo (3 años o más, tras finalizar desensibilización). Análisis de pruebas cutáneas y/o parámetros analíticos a largo plazo.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI.1. Etapa 1: Muestra de pacientes.

Se incluyen 50 pacientes diagnosticados de APLV, en seguimiento en la Unidad de Alergología del Hospital Universitario de la Candelaria, que son incluidos en un protocolo de inducción a la tolerancia oral en el período de 2011-2016.

Se analiza el **perfil clínico** de dichos pacientes:

- Antecedentes familiares de atopia. Se considera como antecedentes familiares cualquiera de las siguientes patologías en cualquiera de los progenitores: rinoconjuntivitis, asma bronquial, dermatitis atópica, alergia alimentos

- Duración de lactancia materna.

- Edad de la primera reacción. Expresada en meses.

- Síntomas de la primera reacción. Los síntomas se clasifican en:

* Cutáneos: urticaria / angioedema.

* Gastrointestinales: náuseas /vómitos/ rechazo del alimento.

* Respiratorios: rinorrea, estornudos, prurito naso-ocular, hiperemia conjuntival, tos seca persistente, sibilancias, etc.

* Anafilaxia: Cuadro clínico compatible con definición de la guía "Galaxia 2016" (reacción de tipo alérgico grave de instauración rápida y potencialmente mortal que engloba síntomas diversos afectando a diferentes órganos: síntomas digestivos, cutáneos, respiratorios y/o cardiovasculares).

- Existencia de biberón pirata. Se considera *biberón pirata* a cualquier tipo de contacto con fórmula artificial en primeros días de vida en caso de que existiese lactancia materna exclusiva. Datos recogidos por anamnesis según conocimiento de sus padres, se desconoce la frecuencia de contactos con fórmula sin notificación a los progenitores.

- Fórmula de sustitución. Se recoge información de la fórmula de sustitución utilizada tras diagnóstico de APLV y/o finalización de la lactancia materna exclusiva si existe.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Edad de la 1º valoración clínica en la Unidad de Alergología. Se analiza la edad que tiene el paciente cuando es valorado por primera vez en el servicio de Alergia hospitalaria.

- Antecedentes personales: rinoconjuntivitis, asma, dermatitis atópica, alergia a huevo, alergia a otros alimentos, sensibilización a inhalantes.

- Tolerancia clínica a trazas de PLV.

- Tolerancia clínica a quesos/leches de otros mamíferos.

Diagnóstico alérgico: A continuación, se detallan las pruebas complementarias utilizadas para el diagnóstico de **APLV persistente**.

- Se realizan **pruebas cutáneas en prick** con batería de extractos comerciales: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, leche de cabra.

Se realizan en la superficie volar de los antebrazos, mediante la colocación de una pequeña cantidad de extracto que será puncionado mediante una lanceta e introducido en epidermis. A los 15-20 minutos se procede a la lectura de la reacción inmediata; se dibuja el habón y el eritema con bolígrafo/rotulador y se transfiere a la cinta adhesiva transparente al colocarla directamente sobre la prueba permitiendo su registro en papel. Cada resultado se compara con el control negativo, considerándose positivo la aparición de una pápula $\geq 3\text{mm}$ mayor que el control. En nuestro estudio fueron utilizados extractos diagnósticos estandarizados de laboratorios Bial®.

- Se procede a la **determinación de IgE específica** (pruebas de laboratorio *ImmunoCAP*, *Phadia*) de leche de vaca y fracciones proteicas (caseína, alfa-lactoalbúmina y betalactoglobulina).

92

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Realización de **prueba de rubbing test y/o toque labial**. El “*rubbing test*” consiste en frotar la leche en la piel durante unos 30 segundos con valoraciones cada 15 minutos (durante un máximo de 60 minutos); se considera positivo en el caso de aparición de lesiones cutáneas (prurito, eritema, habones, edema...). En el caso del *toque labial* se coloca una pequeña cantidad de leche en la cara interna del labio, contactando directamente con mucosa (no con la piel como la prueba previa), se considera positivo si aparece una lesión perioral (enanterna, pápulas, prurito, edema...). Se trata de pruebas no exentas de riesgo, ya que pueden dar lugar a reacciones potencialmente graves. En caso de obtener una prueba claramente positiva en pacientes con clínica compatible y determinación de IgE positiva (in vivo o in vitro) podría obviar la realización de un test de provocación oral.
- **Prueba de provocación oral**. Indicada para confirmar/excluir diagnóstico de APLV.

Procedimiento: Las condiciones óptimas de realización son a doble ciego controlada con placebo; sin embargo, en la clínica diaria, por motivos prácticos se llevan a cabo provocaciones a simple ciego o en abierto. Se planifica de modo individual utilizando como dosis de inicio siempre una dosis inferior a la que desencadenó la última reacción, alcanzando una dosis completa (200-250 cc) o volumen aproximado de una toma según la edad, en el caso de lactantes. Se procede a incrementar la dosis cada 30 minutos pudiendo variar las cantidades según criterios clínicos; normalmente se realiza en una sesión excepto casos excepcionales (razones prácticas, falta de tiempo...etc). Posteriormente, el paciente permanece bajo observación médica durante al menos dos horas. No se considerará APLV superada hasta no proceder a la introducción en la dieta del paciente durante al menos una semana tras alcanzar la dosis completa.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Contraindicaciones: la prueba de provocación oral no se consideró necesaria en los siguientes casos:

* En casos de anafilaxia y/o reacción sistémica grave con relación causal clara con proteínas de leche de vaca y estudio alérgico positivo y compatible.

* Síntomas clínicos sugestivos, repetidos y recientes (últimos 3-6 meses) con pruebas intradérmicas y/o IgE específica positivas.

- Consentimiento informado. Previamente a la realización de la prueba, el paciente y/o familiares/tutores serán informados de la técnica y/o riesgos, debiendo autorizarse mediante la firma de un consentimiento.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI.2 Etapa 2: Protocolo de inducción a la tolerancia oral (ITO).

VI.2.1. Indicaciones para la inclusión en procedimiento de ITO:

Se llevó a cabo el tratamiento con inmunoterapia oral con leche de vaca en aquellos pacientes con diagnóstico de APLV persistente según los siguientes criterios:

- Determinación de IgE específica *in vivo* o *in vitro* para proteínas de leche de vaca y síntomas de anafilaxia y/o reacción sistémica grave con relación causal clara por PLV.
- Determinación de IgE específica *in vivo* o *in vitro* para proteínas de leche de vaca y prueba de exposición oral con resultado positivo.
- Determinación de IgE específica *in vivo* o *in vitro* para proteínas de leche de vaca y síntomas clínicos sugestivos, repetidos y recientes (últimos 3-6 meses).
- Determinación de IgE específica *in vivo* o *in vitro* para proteínas de leche de vaca y algunos casos con prueba de rubbing test/toque labial con resultado muy positivo.

VI.2.2. Contraindicaciones para la realización de ITO:

- Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca no mediadas por IgE (enteropatía, enterocolitis, FPIES, esofagitis, gastritis y gastroenteritis eosinofílica, intolerancia a la lactosa...).
- Otras patologías alérgicas graves o mal controladas: dermatitis atópica, asma bronquial, mastocitosis...
- Patologías crónicas/graves: enfermedades oncológicas, autoinmunes, inmunodeficiencias...
- Enfermedades o tratamientos que contraindiquen el uso de adrenalina (enfermedad cardiovascular, β -bloqueantes, inmunosupresores...).

95

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Apoyo familiar insuficiente: no disponibilidad para las visitas programadas, inadecuado nivel de comprensión e implicación para llevar a cabo el procedimiento, rechazo o incapacidad para el reconocimiento precoz de reacciones adversas y/o administración de tratamientos (adrenalina...), rechazo o incapacidad de comprender riesgo/beneficio del procedimiento y mantenimiento de la dosis a largo plazo.
- Falta de firma del consentimiento informado.

VI.2.3. Requisitos para el procedimiento:

- Tanto el paciente como sus familiares fueron informados con detalle acerca del procedimiento: metodología de realización, riesgos y beneficios. Estando de acuerdo, firmaron el consentimiento informado específico para este procedimiento; que podía ser revocado en cualquier momento si así lo hubiesen manifestado el padre, madre o tutor.
- El paciente debía estar acompañado en todo momento por alguno de sus padres o tutor.
- El procedimiento se llevó a cabo con la presencia física de, al menos, un médico especialista y un (a) enfermero (a) responsables de su realización.
- Fue en un emplazamiento adecuado y dotado de recursos tanto técnicos (monitorización cardiorrespiratoria, equipos de reanimación cardiopulmonar avanzada...) como farmacológicos para abordar posibles reacciones adversas de gravedad variable. Por este motivo, nuestro protocolo consta de una primera fase de inicio que se lleva a cabo mediante un ingreso ambulatorio en Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica (UCIP).
- El día de inicio del proceso de desensibilización se valoró el estado

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

de salud del paciente en los días previos (infecciones, patologías crónicas...); se interrogó acerca de reacciones adversas recientes y/o medicación que pudiera estar tomando.

- Recomendaciones generales para el paciente y familiares:

- Evitar toma la leche en ayunas.

- Evitar la práctica de ejercicio físico intenso y/o toma de AINES durante las siguientes 2-3 horas tras la toma del alimento.

- Tomar la dosis diaria siempre que el paciente esté acompañado, no existiendo predilección horaria para la ingesta.

- Ante la aparición de alguna reacción adversa y/o procesos intercurrentes: gastroenteritis, fiebre, crisis de asma...etc; contactar con el especialista responsable para el ajuste de dosis (repetir dosis anterior, disminuir a la mitad de dosis...) que deberá administrarse ambulatoriamente o en hospital según criterio profesional.

VI.2.4. Protocolo: ¿un traje a medida?

El protocolo consta de dos fases que se detallan a continuación. Nuestra experiencia clínica se ha basado en la individualización de dicho protocolo según necesidades propias del paciente, así como disponibilidad en tiempo por parte de la familia, fundamentalmente en la fase de mantenimiento. El objetivo ha sido flexibilizar la terapia buscando un mayor porcentaje de éxitos.

A. Fase de inicio o introducción cautelosa. A su vez existen dos subetapas:

1. Los dos o tres primeros días se llevan a cabo en ámbito hospitalario, mediante ingreso ambulatorio en UCIP de nuestro hospital.

- El primer día se utiliza una dilución al 1/100 procediendo a la administración de dosis cada 30 minutos (1ml-2m-4ml-8ml-16ml-32ml), con un período de

97

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

observación final de 2 horas.

- El segundo día se lleva a cabo con leche diluida al 1/10 (3.2ml-6ml) y leche pura (1.2ml-2.5ml-5ml) y se administran dosis cada 30 minutos, con un período de observación final de 2 horas.

Fase de inicio	Dilución	Dosis (ml)	Cantidad de proteína (g)	Reacción	Tratamiento
Día 1	1/100	1			
	1/100	2			
	1/100	4			
	1/100	8			
	1/100	16			
	1/100	32			
Día 2	1/10	3.2			
	1/10	6			
	1/1	1.2			
	1/1	2.5			
	1/1	5			

* El protocolo sufrió **adaptaciones individualizadas para cada paciente** en caso de no poder completar cada paso sin incidencias. Se modificaron diluciones y/o número de dosis, respetando de manera inamovible intervalos y/o períodos de observación.

2. La siguiente subetapa del protocolo tiene lugar de manera ambulatoria en consultas externas de la Unidad de Alergia Alimentaria de nuestro hospital.

- El tercer día se administra una dosis única de leche pura, ligeramente inferior a la dosis total alcanzada previamente; la dosis que se tolera con seguridad se mantiene en domicilio cada 24h durante una semana.

- A partir de este momento, el paciente acude a incrementar la dosis de manera semanal* según protocolo (5ml-10ml-20ml-40ml-80ml-120ml-180ml-200ml-250ml-300ml). Tras cada incremento de dosis el paciente permanece en observación durante 2 horas.

98

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

* Nuevamente se individualizó la terapia según particularidades clínicas de cada paciente, reacciones adversas presentadas, motivos de salud, disponibilidad...etc. Se respetó siempre período de observación y los incrementos se individualizaron oscilando entre 1-2 veces/semana hasta citas mensuales.

Fase de inicio	Dilución	Dosis (ml)	Cantidad de proteína (g)	Reacción	Tratamiento
Día 3	1/1	5			
Día 4	1/1	10			
Día 5	1/1	20			
Día 6	1/1	40			
Día 7	1/1	80			
Día 8	1/1	120			
Día 9	1/1	180			
Día 10	1/1	200			
Día 11	1/1	250			
Día 12	1/1	300			

¿Qué producto se utilizó para la ITO?

Se utilizó leche de vaca líquida comercial, que es sometida para su venta y consumo a procesos de pasteurización y/o esterilización a altas temperaturas (UHT). Se trata de una forma rutinaria y habitual de consumo que no requiere preparación. El contenido proteico puede variar levemente según marcas comerciales y/o contenido en grasas, pero oscila en la mayoría de casos en torno a 3 g/100 ml de leche. A partir de unos 100-150 ml se ofrece la posibilidad al paciente de continuar con productos lácteos fermentados (yogur), debido a su mejor aceptación en muchas ocasiones calculando en todo caso la equivalencia proteica.

3. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según la dosis de leche con la que finalizan el procedimiento:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- ITO completa: Pacientes que alcanzaron una dosis total de leche de vaca de 200-300 ml.
- ITO parcial: Pacientes cuya dosis de mantenimiento tolerada con seguridad resulto inferior a 200 ml.
- ITO fallo: Paciente que no completaron el protocolo de inducción a la tolerancia (diversas causas: reacciones adversas, abandonos...).

B. Fase de mantenimiento.

Se indica al paciente continuar con la ingesta diaria de la última dosis total tolerada con seguridad y, en caso de reacciones adversas y/o enfermedades concomitantes (agudización asmática, viriasis...etc), debía contactar con el médico responsable para modificación de dosis y pauta a seguir. Durante esta fase se autorizó una dieta libre de trazas, a parte de la dosis total diaria.

A los 6 meses de finalizar el procedimiento de inducción a la tolerancia se ofertó la posibilidad de prueba de exposición oral a leche/queso de otros mamíferos (cabra/oveja) para comprobar tolerancia.

Durante todo el proceso de desensibilización los familiares dispusieron de un número de teléfono de contacto directo con el profesional médico responsable, disponible durante las 24 horas. Esta iniciativa tiene el objetivo principal de atender cualquier duda o emergencia en relación con la inducción a la tolerancia (manejo de reacciones adversas, notificación de procesos patológicos concomitantes, modificación y/o interrupción de dosis, etc), ofreciendo a la familia un apoyo constante en este procedimiento largo y no exento de riesgos.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI.2.5. Datos relativos al procedimiento analizados:

- Datos previos al inicio del tratamiento de desensibilización:
- Pruebas cutáneas en prick para leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y leche de cabra.
- Determinación de IgE total.
- Determinación de IgE específica para leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina.
- Edad al inicio del protocolo de inducción.
- Duración en número de días.
- Número de visitas.
- Número de reacciones leves/graves.

* Reacción leve:

- Cualquier signo objetivo a nivel cutáneo (urticaria, angioedema), gastrointestinal (vómitos, diarreas), respiratorio (rinoconjuntivitis, tos, dificultad respiratoria...), cardiovascular (hipotensión, síncope...).

- Cualquier síntoma subjetivo pero compatible que se repite en más de una dosis y persistente (que no cede de manera espontánea en menos de 30-45 minutos): prurito, sensación de cuerpo extraño, disfagia, dolor abdominal...

* Reacción grave: reacción de tipo anafilaxia (reacción alérgica grave de instauración rápida y con riesgo vital que involucra afectación de diversos órganos o sistemas).

101

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- Tratamiento requerido para la resolución de reacciones: resueltas sin tratamiento, adrenalina, antihistamínicos, corticoides, tratamiento broncodilatador.
- Desensibilización completa/ desensibilización parcial. Se considerará desensibilización completa cuando el paciente tolere un mínimo de 200 ml de PLV al día. Se considerará desensibilización incompleta si alcanza una dosis de mantenimiento inferior a la referida.
- Dosis total de leche de vaca en ml.
- Dosis total en gramos de proteínas.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI. 3. Etapa 3: Tolerancia clínica a corto plazo.

Se constató la tolerancia clínica a la dosis de mantenimiento al año de haber finalizado el protocolo de inducción a la tolerancia; se analizaron datos de fracaso del procedimiento debido a falta de adherencia, acontecimiento de reacciones adversas y/u otros motivos.

Después de 6 meses, aproximadamente, tras la finalización del protocolo de desensibilización se planificó estudio de provocación oral con leche/quesos de otros mamíferos (cabra/oveja/ambos). Tanto el paciente como sus familiares fueron informados de los riesgos clínicos y/o probabilidad de persistencia de síntomas alérgicos a derivados lácteos de los mamíferos en estudio. En el caso de acceder a la comprobación de tolerancia, se firmó consentimiento informado (ya adjunto anteriormente: consentimiento estudio de alergia a alimentos) llevándose a cabo prueba de exposición oral con quesos/leches alcanzándose una dosis total de 200 ml leche o equivalente en proteínas (aproximadamente 6 gr).

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VI.4. Etapa 4: Tolerancia clínica a largo plazo.

Se constató la tolerancia clínica a la dosis de mantenimiento a partir de un período igual o superior a 3 años tras finalización del procedimiento de desensibilización. Se analizan datos de disminución y/o suspensión de la dosis de mantenimiento de PLV y motivo que lo justifica (acontecimiento de reacciones leves/graves, falta de adherencia y otros).

Se procede a la determinación de diversos parámetros:

- Pruebas cutáneas en prick para leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y leche de cabra.
- Determinación de IgE total.
- Determinación de IgE específica para leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina.
- Determinación de IgG4 para caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

105

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

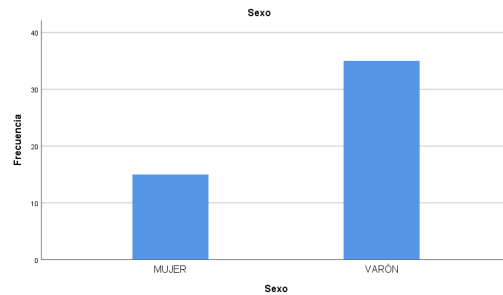
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

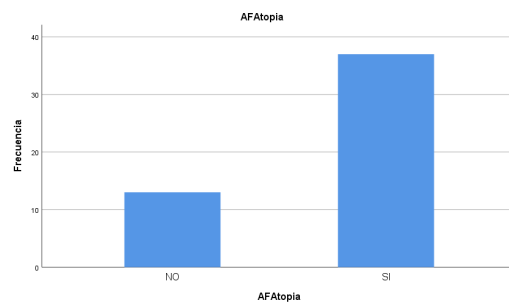
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VII.1 Antecedentes personales de los pacientes

Los pacientes incluidos en el estudio estaban en seguimiento por alergia persistente moderada-grave a proteínas de leche de vaca. La muestra del estudio consta de 50 pacientes de los cuales, un 70% son varones y un 30% mujeres.

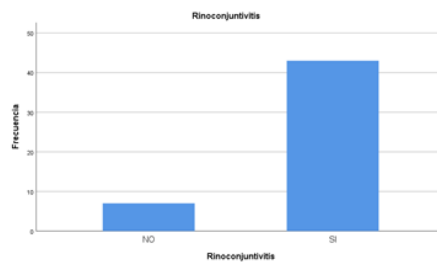


Un 76% de todos los niños tenían algún antecedente familiar de atopia.



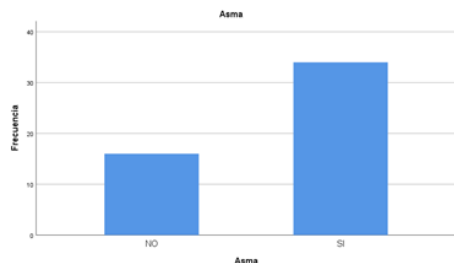
En la totalidad de estos pacientes, se observan enfermedades alérgicas respiratorias concomitantes, observándose:

Un 86% padece rinokonjuntivitis



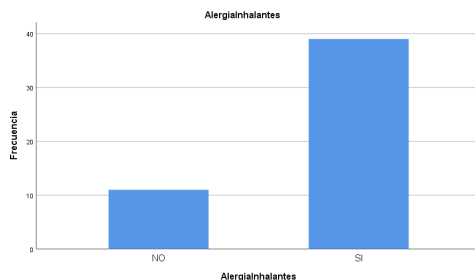
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	7	14,0
	SI	43	86,0
	Total	50	100,0

Un 68% padece asma bronquial

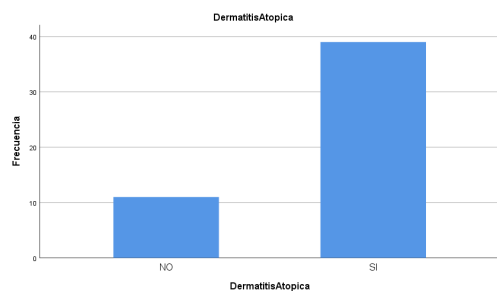


		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	16	32,0
	SI	34	68,0
	Total	50	100,0

En un 78% de los pacientes existe sensibilización a alérgenos inhalantes (ácaros del polvo, hongos y/o epitelios)



Un alto porcentaje de pacientes padece dermatitis atópica y sensibilización a otros alimentos (36%) ; observándose que casi la mitad tiene alergia también a huevo.



El 78% de los niños sufre dermatitis atópica.

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

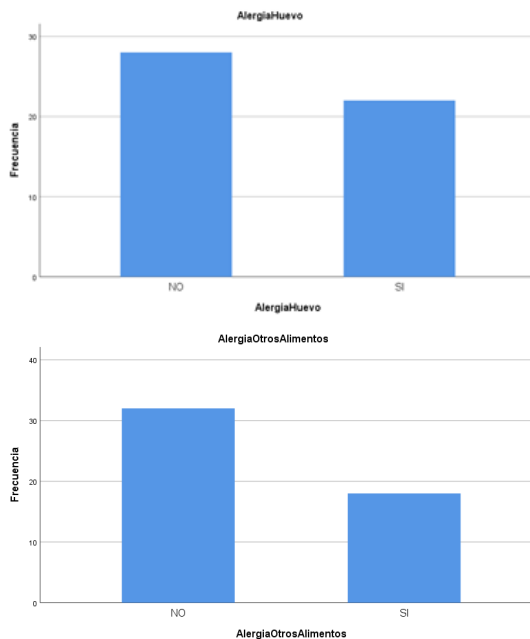
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Otras alergias alimentarias

Alergia a huevo: 44%

Alergia a otros alimentos: 36%



Antecedentes personales de los pacientes

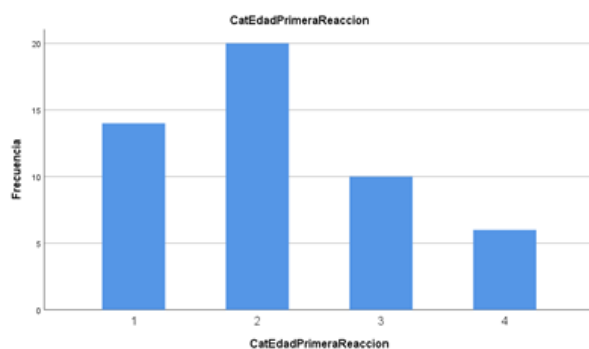
- Los pacientes incluidos en el procedimiento son en su mayoría varones y, más de $\frac{3}{4}$ partes de los niños tienen antecedentes familiares de atopia.
- Todos los pacientes tienen comorbilidad de patología alérgica respiratoria asociada (86% asocia rinoconjuntivitis y un 68% padece asma bronquial); y la mayoría está sensibilizado a alérgenos inhalantes.
- Un 78% de los pacientes padece dermatitis atópica.
- Casi la mitad de la muestra asocia alergia a huevo (44%) y/o a otros alimentos (36%)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.2 Características clínicas de los pacientes

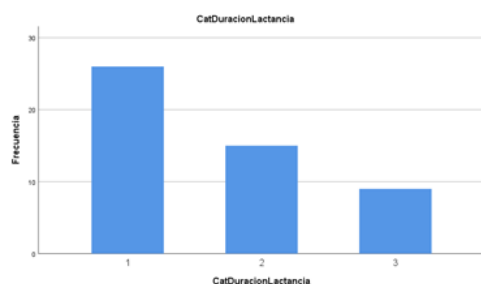
En nuestro grupo, la primera reacción con proteínas de leche de vaca se produce mayoritariamente entre los 4 y 6 meses de vida (40%), seguidos de los casos entre 0 y 3 meses (28%) y de los casos entre 7 y 9 meses (22%). La primera reacción aparece menos frecuentemente en niños mayores de 9 meses (10%).

	Frecuencia	Porcentaje
Válido 1	26	52,0
2	15	30,0
3	9	18,0
Total	50	100,0



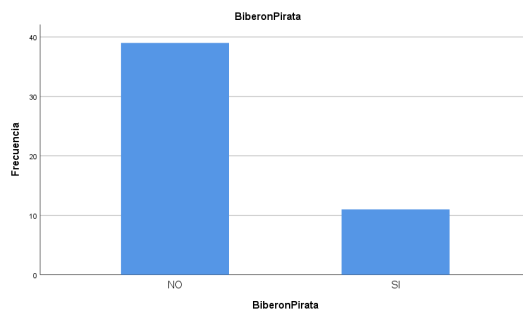
Categorías:
 1: 0-3 meses
 2: 4-6 meses
 3: 7-9 meses
 4: > 9 meses

Todos los pacientes incluidos reciben lactancia materna, durante 0 a 6 meses en el 52% de los pacientes, de 7 a 12 meses en el 30% de los pacientes y de más de 12 meses en el 18%.

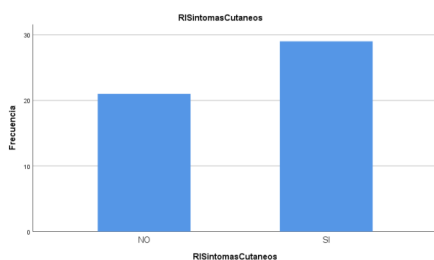


Categorías:
 1: 0-6 meses
 2: 7-12 meses
 3: > 13 meses

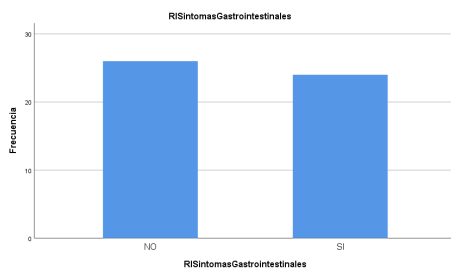
En una minoría de casos, los padres de los niños reconocen que los lactantes reciben algún biberón en el período perinatal (“biberón pirata”) continuando posteriormente con lactancia materna exclusiva hasta la aparición de reacciones alérgicas.



Los síntomas clínicos manifestados en la primera reacción son:



Los síntomas cutáneos son los más frecuentes, apareciendo en más de la mitad de los casos (58%)



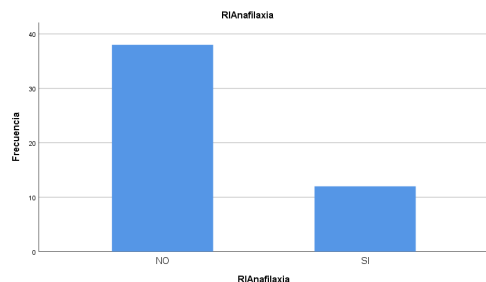
Los síntomas digestivos están presentes en casi la mitad (48%) de los pacientes

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Como puede observarse en la primera reacción los síntomas más frecuentes son cutáneos y digestivos; siendo la anafilaxia menos frecuente y no describiéndose ningún caso en el que los síntomas respiratorios se presentaran de manera aislada como manifestación clínica inicial.

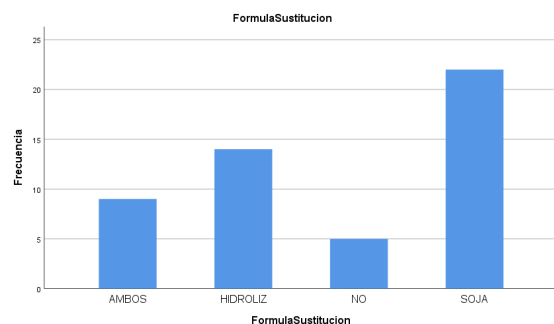


Anafilaxia

La anafilaxia grave es la primera manifestación clínica en un 24% de los pacientes.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	38	76,0
	SI	12	24,0
	Total	50	100,0

Este grupo de pacientes padece una alergia a proteínas de leche de vaca por lo cual deben eliminarla de su alimentación; las fórmulas de sustitución utilizadas son principalmente: fórmula de soja, hidrolizado de proteínas de leche de vaca o ambas, en un 10% de los niños no se utiliza ninguna bebida alternativa a la leche.

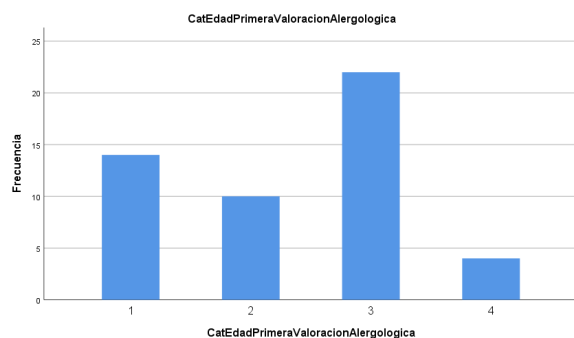


Fórmulas (% uso):

Hidrolizado: 28%
 Soja: 44%
 Ambas: 18%
 Ninguna: 10%

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Desde que el paciente presenta la primera reacción alérgica hasta que es valorado por un especialista en Alergología se observa un espacio de tiempo variable. Una alergia a proteínas de leche de vaca que continúa después de los dos años de vida, se etiqueta de alergia persistente; en nuestra serie únicamente el 28% de los niños es valorado antes de los 2 años de vida por un especialista.



Categorías:

1. 0-2 años: 28%
2. 3-5 años: 20%
3. 6-10 años: 44%
4. > 10 años: 8%

Características clínicas de los pacientes

- El 90% de los pacientes presenta la primera reacción a leche de vaca durante los nueve primeros meses de vida, coincidiendo muchas veces con la introducción de fórmula artificial tras periodo de lactancia. Una minoría de padres son conscientes de haber recibido un biberón de fórmula artificial en el período perinatal.

- Todos los pacientes incluidos reciben lactancia materna durante los seis primeros meses de vida, que se mantiene en un 30% de 7 a 12 meses y; lactancia prolongada con >12 meses en un 18% de los niños.

- La primera reacción a la leche se trata mayoritariamente de síntomas cutáneos (58%) y/o digestivos (48%); solo un cuarto de la muestra presenta una anafilaxia grave como primer síntoma de alergia.

- Las fórmulas de sustitución utilizadas son: soja (44%), hidrolizado de proteínas (28%) y una combinación de ambas en un 18%. Sólo un 10% de los pacientes no recibe bebida alternativa.

-Únicamente un 28% de los pacientes es valorado por un especialista durante los dos primeros años de vida.

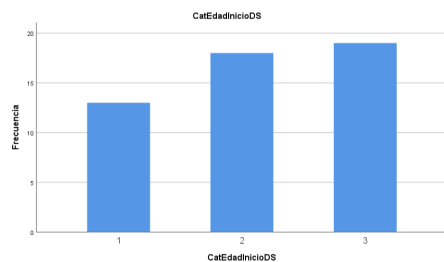
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.3 Variables evaluadas al inicio del tratamiento

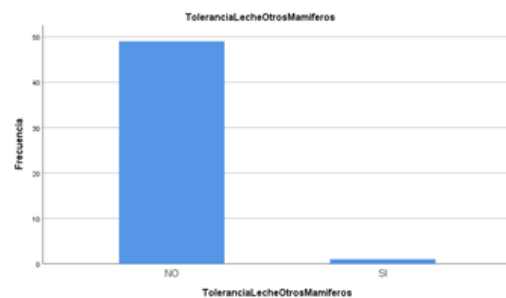
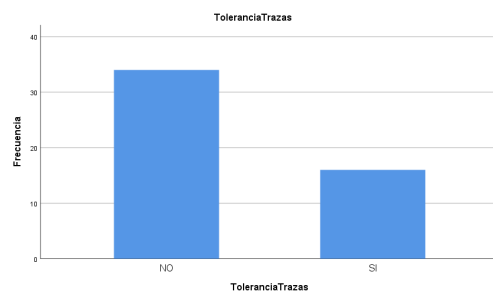
Los pacientes incluidos en el procedimiento de inducción a la tolerancia tienen edades comprendidas entre la etapa preescolar hasta el inicio de la adolescencia. Al inicio del procedimiento un 26% de niños tiene entre 3 y 6 años, un 36% tiene entre 7 y 10 años y un 38% tiene más de 10 años.



	Frecuencia	Porcentaje
Válido 1	13	26,0
2	18	36,0
3	19	38,0
Total	50	100,0

Categorías:

- 1: 3-6 años
- 2: 7-10 años
- 3: > 10 años



En el momento de inicio de la desensibilización, un 32% de la muestra tolera alimentos con trazas de proteínas de leche de vaca; y tan sólo un 1% tolera leche de otros mamíferos

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

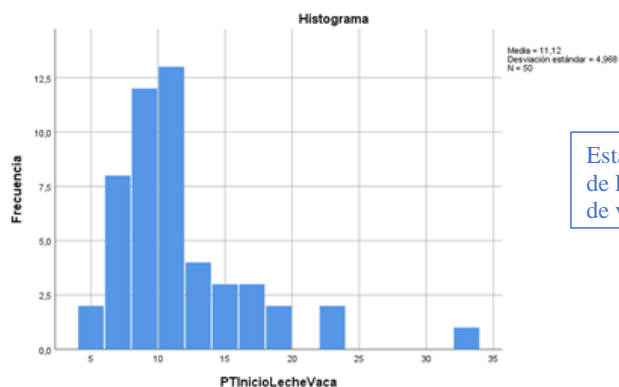
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Se realizan pruebas en **prick test** con leche de vaca y resto de fracciones proteicas, llevándose a cabo una medida de las pápulas.

- a. Leche de vaca . La media de la pápula con leche de vaca es de $11,12 \pm 0,70$ mm; con una mediana de 10 y un rango de valores de entre 5 y 32 mm.

		Estadístico	Desv. Error	
PTInicio LecheVaca	Media	11,12	0,703	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,71	
		Límite superior	12,53	
	Mediana	10,00		
	Mínimo	5		
	Máximo	32		
	Rango	27		



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a leche de vaca

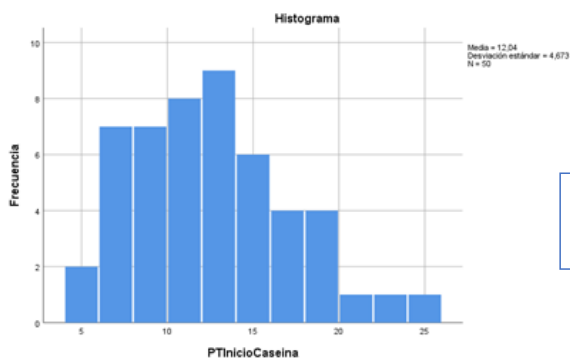
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- b. Caseína. La media de la medida en mm de la pápula con caseína es de $12,04 \pm 0,66$. En este caso la mediana es de 12 mm y esta variable se distribuía entre 5 y 24 mm según queda reflejado en el histograma.

			Estadístico	Desv. Error
PTInicio	Media		12,04	0,661
Caseína	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10,71	
		Límite superior	13,37	
	Mediana		12,00	
	Mínimo		5	
	Máximo		24	
	Rango		19	

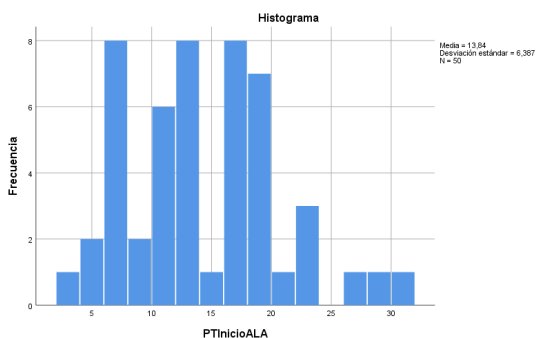


Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a caseína

- c. Alfa-lactoalbúmina (ALA). La media de la medida en mm de la pápula con ALA es de $13,84 \pm 0,90$. La mediana es de 13 y esta medida tiene un rango de 3 a 31 mm.

			Estadístico	Desv. Error
PTInicio	Media		13,84	0,903
ALA	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	12,02	
		Límite superior	15,66	
	Mediana		13,00	
	Mínimo		3	
	Máximo		31	
	Rango		28	

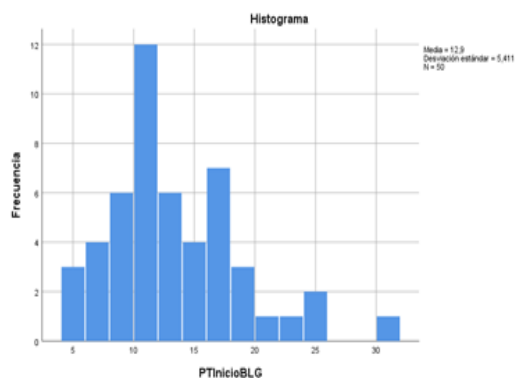
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a alfa-lactoalbúmina.

d. **Beta-lactoglobulina (BLG).** La media de la medida en mm de la pápula con BLG es de $12,90 \pm 0,76$. La mediana es de 11,50 y, esta variable oscila en un rango de 5 a 30 mm.

		Estadístico	Desv. Error
PTInicio	Media	12,90	0,765
BLG	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11,36
		Límite superior	14,44
	Mediana	11,50	
	Mínimo	5	
	Máximo	30	
	Rango	25	



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a beta-lactoglobulina.

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

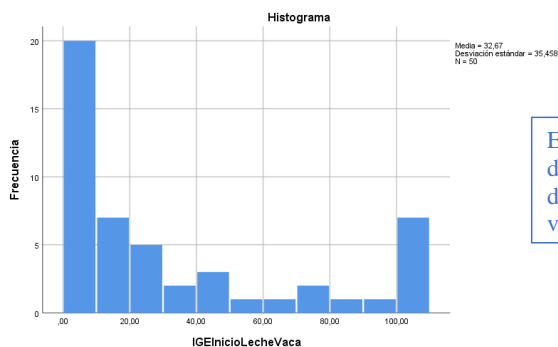
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Previo al inicio del tratamiento se lleva a cabo la **determinación de IgE específica** para leche de vaca y resto de fracciones proteicas.

- a. Leche de vaca . La media \pm ES de la IgE específica para leche de vaca es de $32,67 \pm 5,01$ kU/l. La mediana es de 17,2. Los valores de esta variable tienen un rango de 0,71 a 100 kU/l.

		Estadístico	Desv. Error	
IGEInicio LecheVaca	Media	32,6732	5,01454	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	22,5961	
		Límite superior	42,7503	
	Mediana	17,2000		
	Mínimo	0,71		
	Máximo	100,00		
	Rango	99,29		



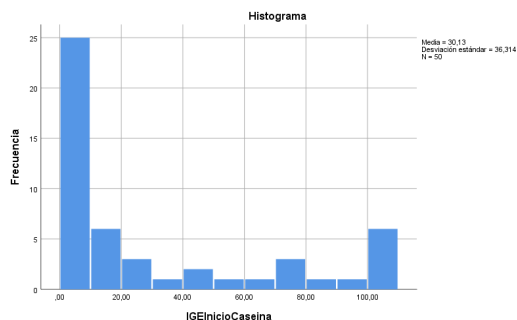
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- b. Caseína. La media \pm ES de la IgE específica para caseína es de $30,12 \pm 5,13$ kU/l. La mediana es de 10,46. Los valores de esta variable tienen un rango de 0,24 a 100 kU/l.

		Estadístico	Desv. Error	
IGEInicio Caseína	Media	30,1294	5,13555	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	19,8091	
		Límite superior	40,4497	
	Mediana	10,4650		
	Mínimo	0,24		
	Máximo	100,00		
	Rango	99,76		



Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para caseína.

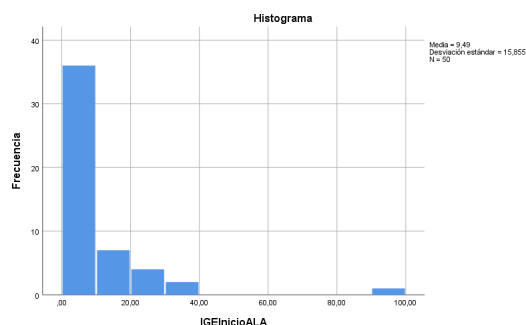
- c. Alfa-lactoalbúmina (ALA). La media \pm ES de la IgE específica para ALA es de $9,49 \pm 2,24$ kU/l. La mediana es de 4,48. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 97,50 kU/l.

		Estadístico	Desv. Error	
IGEInicio ALA	Media	9,4928	2,24218	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4,9870	
		Límite superior	13,9986	
	Mediana	4,4800		
	Mínimo	0,00		
	Máximo	97,50		
	Rango	97,50		

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

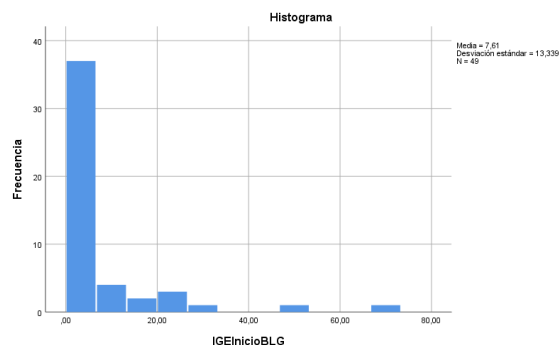
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para alfa-lactoalbúmina.

d. Beta-lactoglobulina (BLG). La media \pm ES de la IgE específica para BLG es de $7,61 \pm 1,90$ kU/l. La mediana es de 2,76. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 70 kU/l.

		Estadístico	Desv. Error
IGEInicioBLG	Media	7,6131	1,90559
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior: 3,7816 Límite superior: 11,4445	
	Mediana	2,7600	
	Mínimo	0,00	
	Máximo	70,00	
	Rango	70,00	



Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para beta-lactoglobulina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Variables evaluadas al inicio del tratamiento

- Al inicio del procedimiento un 26% de niños tiene entre 3 y 6 años, un 36% tiene entre 7 y 10 años y un 38% tiene más de 10 años.
- En el momento de inicio de la desensibilización, un 32% de la muestra tolera alimentos con trazas de proteínas de leche de vaca; y tan sólo un 1% tolera leche de otros mamíferos.
- Previo al inicio de la inducción a la tolerancia se realizan pruebas en **prick test** con leche de vaca y resto de fracciones proteicas; así como **determinación de IgE específica** para leche de vaca y resto de fracciones proteicas.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

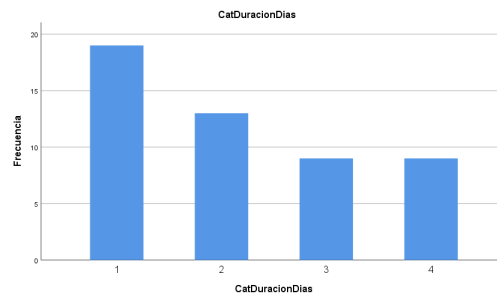
VII.4 Variables analizadas durante el proceso de desensibilización a proteínas de leche de vaca.

- a. Duración en días. En cuanto a la duración de la desensibilización, en el 38% de los pacientes es de 1 a 50 días, en el 26% es de 51 a 100 días, en el 18% es de 101 a 150 días y en el 18% restante es de más de 151 días.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido 1	19	38,0
2	13	26,0
3	9	18,0
4	9	18,0
Total	50	100,0

Categorías (n° días):

- 1-50: 38%
- 51-100: 26%
- 101-150: 18%
- > 150 años: 18%

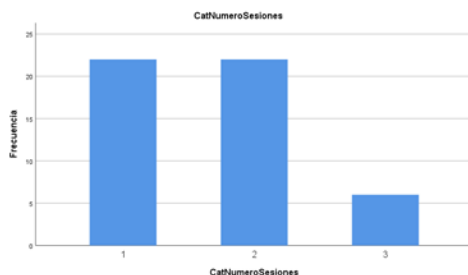


- b. Duración en número de sesiones. El número de sesiones recibidas es de 1 a 10 en el 44% de los sujetos, de 11 a 20 en otro 44% de los sujetos y de 21 a 30 en el 12% de los sujetos de la muestra. No hay casos con más de 30 sesiones.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido 1	22	44,0
2	22	44,0
3	6	12,0
Total	50	100,0

Categorías (n° sesiones):

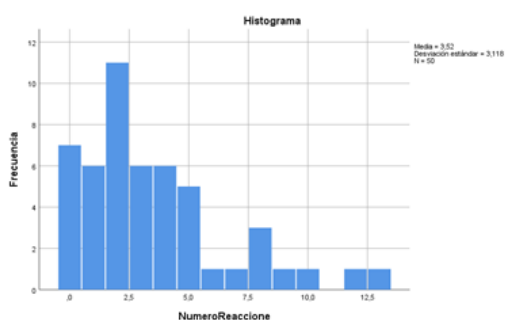
- 1-10: 44%
- 11-20: 44%
- 21-30: 12%



En cuanto a las reacciones presentadas se analizan los siguientes parámetros:

- c. Número de reacciones. Como puede observarse, la incidencia de reacciones es bastante baja. La media \pm ES del número de reacciones es de $3,52 \pm 0,44$. La mediana es de 3,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 13.

		Estadístico	Dev. Error
Numero Reacciones	Media	3,52	0,441
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior: 2,63 Límite superior: 4,41	
	Mediana	3,00	
	Mínimo	0	
	Máximo	13	
	Rango	13	



Esta figura muestra la distribución del número de reacciones.

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

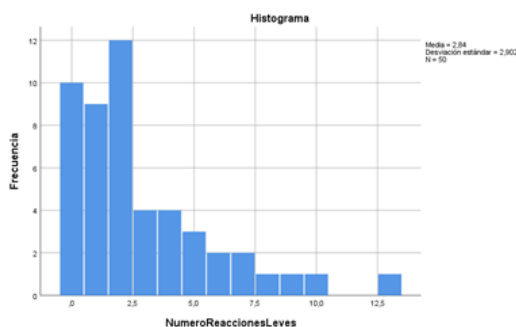
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- d. Reacciones leves. La media \pm ES del número de reacciones leves es de $2,84 \pm 0,41$. La mediana es de 2,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 13.

		Estadístico	Desv. Error	
Numero Reacciones Leves	Media	2,84	0,410	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,02	
		Límite superior	3,66	
	Mediana	2,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	13		
Rango	13			

Esta figura muestra la distribución de las reacciones de carácter leve.



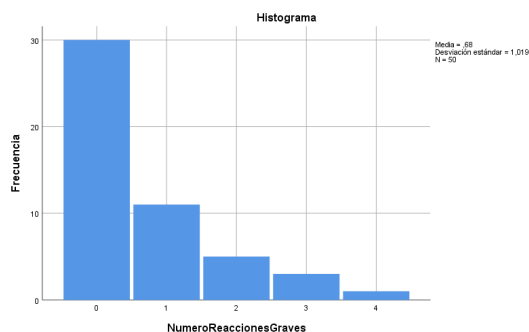
- e. Reacciones moderadas-graves. La aparición de reacciones graves es muy poco frecuente. La media \pm ES del número de reacciones graves es de $0,68 \pm 0,14$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 4.

		Estadístico	Desv. Error	
Numero Reacciones Graves	Media	0,68	0,144	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,39	
		Límite superior	0,97	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	4		
Rango	4			

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



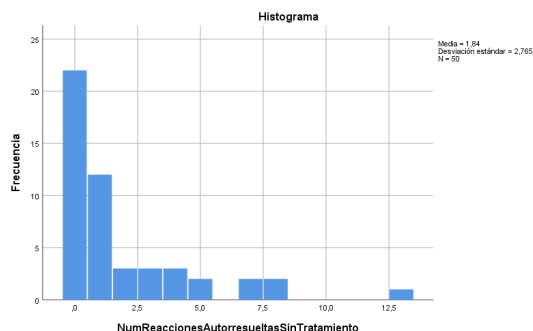
Esta figura muestra la distribución de las reacciones

En cuanto a los **fármacos necesarios por paciente para el tratamiento de estas reacciones**, se analizan los siguientes parámetros:

- f. **Reacciones resueltas sin tratamiento**. La media \pm ES del número de reacciones resueltas sin tratamiento es de $1,84 \pm 0,39$. La mediana es de 1,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 13.

		Estadístico	Desv. Error	
Num Reacciones Resueltas Sin Tratamiento	Media	1,84	0,391	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,05	
		Límite superior	2,63	
	Mediana	1,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	13		
	Rango	13		

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

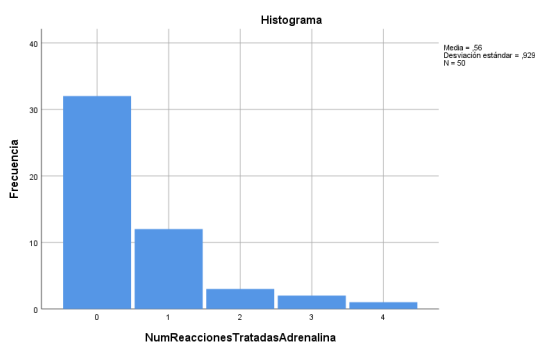


Esta figura muestra la distribución de las reacciones resueltas sin tratamiento.

g. Reacciones tratadas con adrenalina. La media \pm ES del número de reacciones tratadas con adrenalina es de $0,56 \pm 0,13$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 4.

		Estadístico	Desv. Error	
Num Reacciones Tratadas Adrenalina	Media	0,56	0,131	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,30	
		Límite superior	0,82	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	4		
	Rango	4		

Esta figura muestra la distribución de las reacciones tratadas con adrenalina.



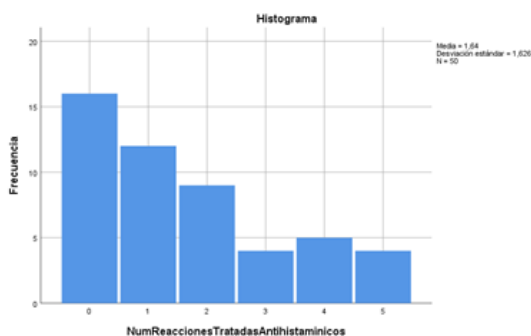
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- h. Reacciones tratadas con antihistamínicos. La media \pm ES del número de reacciones tratadas con antihistamínicos es de $1,64 \pm 0,23$. La mediana es de 1,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 5.

			Estadístico	Desv. Error
Num Reacciones Tratadas Antihistaminicos	Media		1,64	0,230
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,18	
		Límite superior	2,10	
	Mediana		1,00	
	Mínimo		0	
	Máximo		5	
	Rango		5	



- i. Reacciones tratadas con corticoides sistémicos. La media \pm ES del número de reacciones tratadas con corticoides es de $0,90 \pm 0,17$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 5.

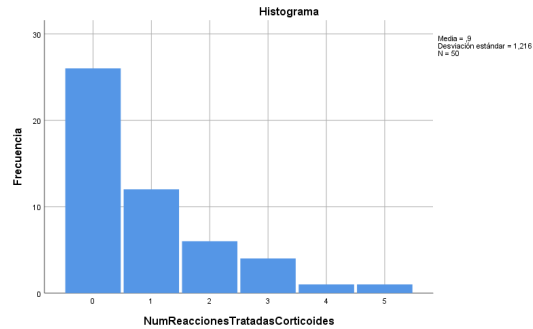
			Estadístico	Desv. Error
Num Reacciones Tratadas Corticoides	Media		0,90	0,172
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,55	
		Límite superior	1,25	
	Mediana		0,00	
	Mínimo		0	
	Máximo		5	
	Rango		5	

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

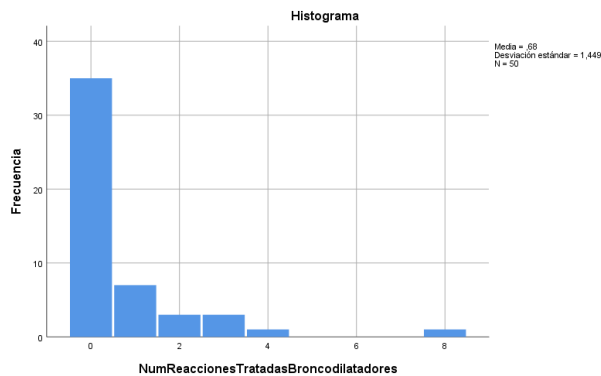
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Esta figura muestra la distribución de las reacciones tratadas con corticoides.



j. Reacciones tratadas con broncodilatadores. La media \pm ES del número de reacciones tratadas con broncodilatadores es de $0,68 \pm 0,20$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 8.

		Estadístico	Desv. Error	
Num Reacciones Tratadas Broncodilatadores	Media	0,68	0,205	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,27	
		Límite superior	1,09	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	8		
	Rango	8		



Esta figura muestra la distribución de las reacciones tratadas con broncodilatadores.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VARIABLES ANALIZADAS DURANTE EL PROCESO DE DESENSIBILIZACIÓN A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA.

- La inducción a la tolerancia tiene una **duración** de: 1-50 días en el 38% de los pacientes, de 51 a 100 días en el 26%, de 101 a 151 días en el 18%, y de más de 151 días en el 18% restante. Si se analiza por **número de visitas**, se observa que: 1 a 10 visitas en el 44% de los sujetos, de 11 a 20 en otro 44% de los sujetos y de 21 a 30 en el 12% de los sujetos de la muestra.

- Las **reacciones observadas en los pacientes, en general son poco frecuentes y de escasa gravedad**; responden bien al tratamiento sintomático de uso puntual, y requieren adrenalina en muy pocas ocasiones.

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

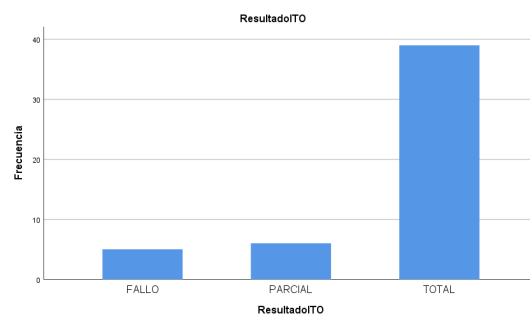
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.5 Resultado final del tratamiento de inducción a la tolerancia.

a. Según el objetivo alcanzado en cuanto la dosis diaria de leche, la desensibilización es catalogada como: tolerancia total: 200-300 ml, tolerancia parcial: < 200 ml y/o fallo del proceso en aquellos pacientes que no alcanzan esa dosis.

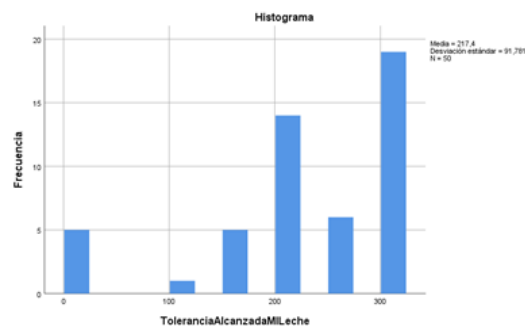
El resultado final del tratamiento de inducción es total en el 78% de los pacientes, parcial en el 12% y con fallo en el 10% de los pacientes.



	Frecuencia	Porcentaje
Válido FALLO	5	10,0
PARCIAL	6	12,0
TOTAL	39	78,0
Total	50	100,0

b. Cantidad de leche alcanzada (ml). La media \pm ES de la tolerancia alcanzada en ml de leche es de $217,40 \pm 12,98$. La mediana es de 235,00.

Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 300.



Esta figura muestra la distribución de la cantidad final de leche tolerada en ml.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

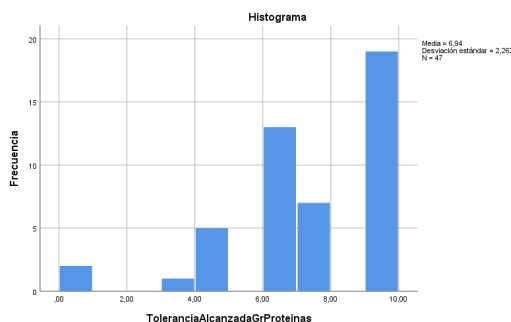
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

		Estadístico	Desv. Error
Tolerancia Alcanzada Leche (ml)	Media	217,40	12,980
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior: 191,32 Límite superior: 243,48	
	Mediana	235,00	
	Mínimo	0	
	Máximo	300	
	Rango	300	

c. Cantidad de leche alcanzada (gramos proteínas): La media \pm ES de la tolerancia alcanzada en gr de proteínas es de $6,94 \pm 0,33$. La mediana es de 7,5. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 9.

		Estadístico	Desv. Error
Tolerancia Alcanzada Leche (gr prot)	Media	6,9426	0,33000
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior: 6,2783 Límite superior: 7,6068	
	Mediana	7,5000	
	Mínimo	0,00	
	Máximo	9,00	
	Rango	9,00	

Esta figura muestra la distribución de la cantidad final de leche tolerada en gr



Resultado final del tratamiento de inducción a la tolerancia

- La inducción a la tolerancia resulta exitosa en un 90% de los pacientes incluidos.
- Los niños alcanzan una media de cantidad de leche ingerida de unos 220 ml y/o unos 7 gr de proteínas.

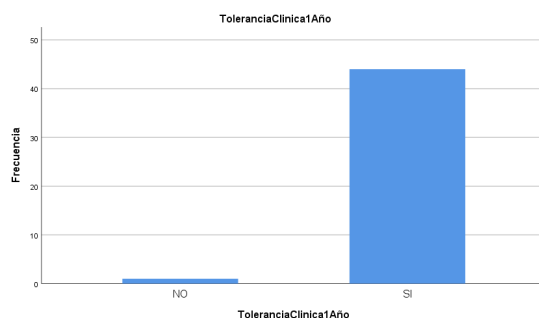
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

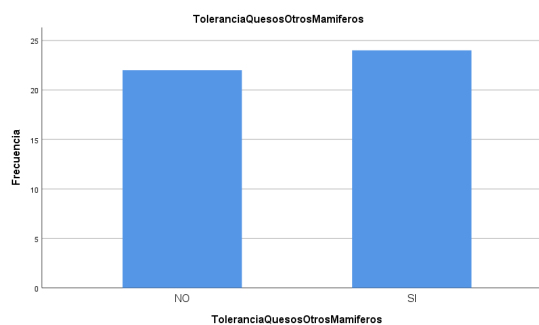
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.6 Seguimiento tras procedimiento de inducción a tolerancia

a. Tolerancia clínica a corto plazo (tras 1 año de tratamiento inducción tolerancia): Durante el proceso 5 abandonan el procedimiento. Para la muestra restante de 45 sujetos, el 97,8% mantiene la tolerancia clínica a 1 año, mientras que el 2,2% no la mantiene.

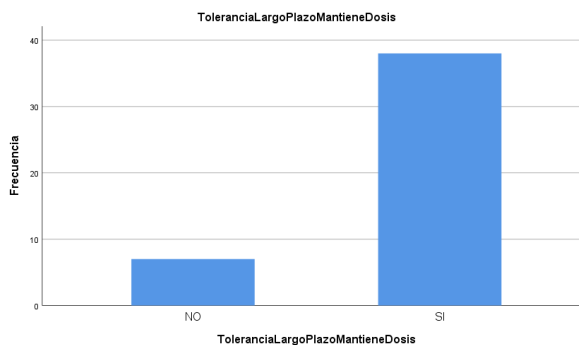


b. Tolerancia a quesos de otros mamíferos. Después de 6 meses aproximadamente de la finalización de la desensibilización, se comprueba tolerancia a quesos de otros mamíferos. De la muestra total, 4 pacientes no realizan la provocación. Para la muestra restante de 46 sujetos, el 52,2% tolera quesos de otros mamíferos, mientras que el 47,8% no.

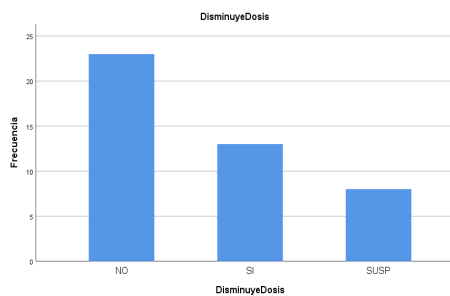


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- c. Tolerancia clínica a medio plazo (tras 3 años de tratamiento inducción tolerancia): De los pacientes que mantuvieron la tolerancia a corto plazo (45 sujetos) el 84,4% mantiene la tolerancia a proteínas de leche de vaca a largo plazo, mientras que el 15,6% no la mantiene.



- d. Tolerancia clínica a largo plazo (>3 años de tratamiento inducción tolerancia). Resulta imposible contactar con uno de los 45 pacientes que mantenían tolerancia clínica a los 3 años por lo cual se desconoce evolución posterior. Para la muestra restante de 44 sujetos, el 52,3% no disminuye dosis de leche de vaca, 29,5% si la disminuye, mientras que el 18,2% la suspende.



		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NO	23	46,0	52,3
	SI	13	26,0	29,5
	SUSP	8	16,0	18,2
	Total	44	88,0	100,0
Perdidos	x	6	12,0	
Total		50	100,0	

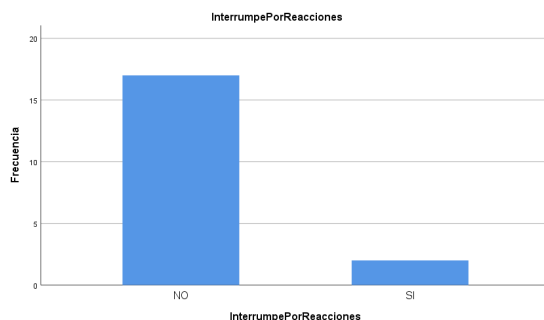
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

e. Motivo de interrumpir/disminuir dosis de leche. Las causas que motivan este aspecto son: falta de adherencia o reacciones alérgicas. Se observa que el 89.5% de pacientes que suspenden o disminuyen la dosis de leche es por mala adherencia, y un 10.5% lo hace por presentar algún tipo de reacción.

Interrumpe reacciones	por	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	NO	17	34,0	89,5
	SI	2	4,0	10,5
	Total	19	38,0	100,0
Perdidos	NP	26	52,0	
	x	5	10,0	
	Total	31	62,0	
Total		50	100,0	



Seguimiento tras finalización de inducción a la tolerancia

- La inducción a la tolerancia resulta exitosa en un 90% de los pacientes incluidos.
- La mayoría mantiene su ingesta a largo plazo y los que suspenden la toma de leche, lo hacen por mala adherencia y no por síntomas clínicos.

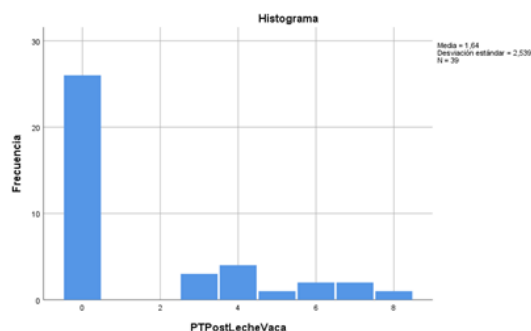
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.7 Evolución de las pruebas cutáneas en prick y valores de IgE específica para leche de vaca y fracciones proteicas. Resultados de IgG4

Tras finalización del procedimiento de inducción a la tolerancia; se repiten pruebas en **prick test** y **determinación de Ig E específica** para leche de vaca y resto de fracciones proteicas. El objetivo es comparar la variación de estos parámetros antes y después del procedimiento.

- a. Leche de vaca . La media \pm ES de la medida en mm de la pápula con leche de vaca es de $1,64 \pm 0,40$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 8.

	Media	N	Desv. promedio	Error
PTInicio LecheVaca	10,87	39	0,613	
PTPos tLecheVaca	1,64	39	0,407	



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a leche de vaca

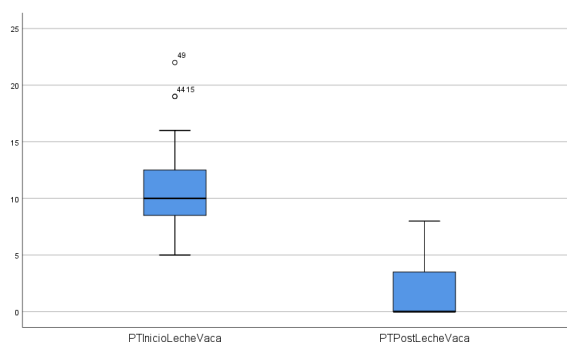
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Se realiza una prueba de comparación de medias para muestras pareadas (valor de una variable antes y después de una intervención) y dado que las variables no tienen distribución normal se aplica la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

	Media	N	Desv. Error promedio
PTInicio LecheVaca	10,87	39	0,613
PTPost LecheVaca	1,64	39	0,407

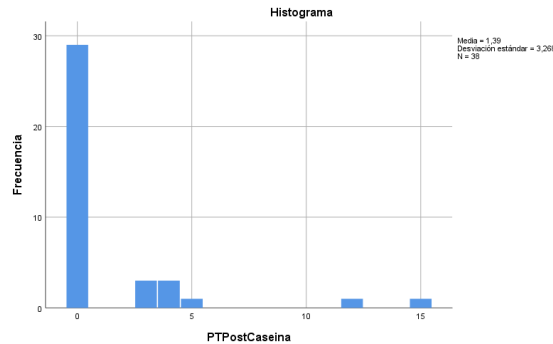


La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “prick test a leche de vaca”, siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001).

- b. Caseína. La media \pm ES de la medida en mm de la pápula con caseína es de $1,39 \pm 0,53$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 15.

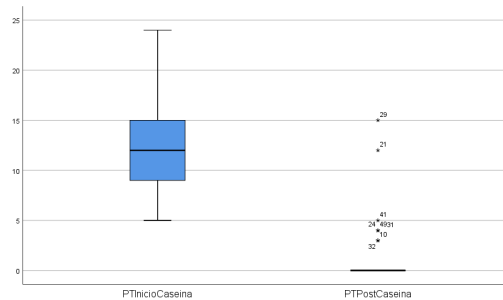
		Estadístico	Desv. Error
PT	Media	1,39	0,530
Post-DS	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior 0,32	
		Límite superior 2,47	
	Mediana	0,00	
	Mínimo	0	
	Máximo	15	
	Rango	15	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a caseína.

La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “prick test a caseína”, siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001)



	Media	N	Desv. Error promedio
PTInicio Caseina	12,26	38	0,747
PTPost Caseina	1,39	38	0,530

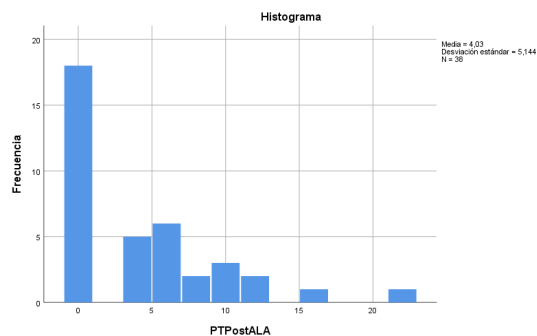
c. Alfa-lactoalbúmina (ALA). La media \pm ES de la medida en mm de la pápula con ALA es de $4,03 \pm 0,83$. La mediana es de 3,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 21.

	Estadístico	Desv. Error
PTPost-DS ALA	Media	4,03
	95% de Límite inferior de intervalo de confianza para la media	2,34
	Límite superior	5,72
	Mediana	3,00
	Mínimo	0
	Máximo	21
	Rango	21

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

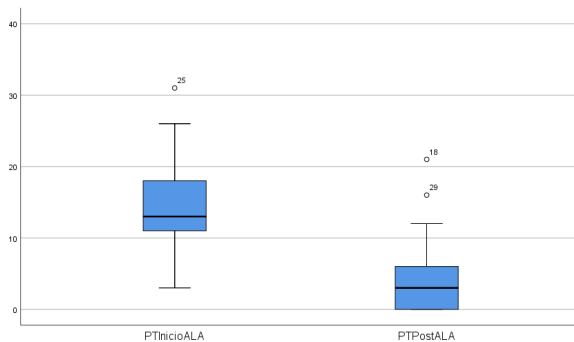
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a alfa-lactoalbúmina

La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “prick test a alfa-lactoalbúmina”, siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001).

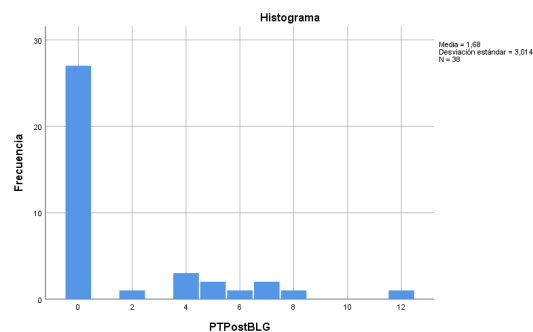
	Media	N	Desv. Error promedio
PTInicio ALA	14,05	38	1,013
PTPost ALA	4,03	38	0,834



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

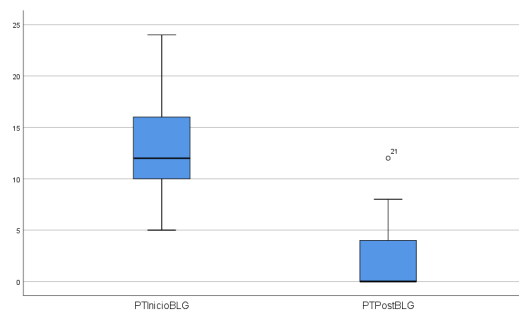
d. Beta-lactoglobulina (BLG). La media \pm ES de la medida en mm de la pápula con BLG es de $1,68 \pm 0,48$. La mediana es de 0,00. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 12.

		Estadístico	Desv. Error	
PTPost-DS BLG	Media	1,68	0,489	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,69	
		Límite superior	2,68	
	Mediana	0,00		
	Mínimo	0		
	Máximo	12		
	Rango	12		



Esta figura muestra la distribución de la medida del prick test a alfa-lactoalbúmina

La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “prick test a beta-lactoglobulina”, siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001).



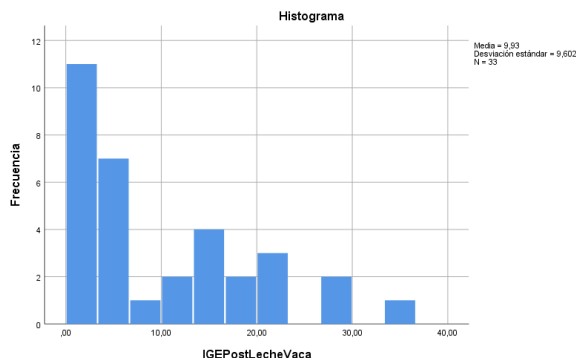
	Media	N	Desv. Error promedio
PTInicio BLG	12,79	38	0,787
PTPost BLG	1,68	38	0,489

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Después del procedimiento también se llevó a cabo una **determinación de IgE específica** (valores post) para leche de vaca y resto de fracciones proteicas, para **comparar la variación de estos parámetros antes y después del procedimiento.**

- a. **Leche de vaca.** La media \pm ES de la IgE Post para leche de vaca es de $9,92 \pm 1,67$. La mediana es de 5,64. Los valores de esta variable tienen un rango de 0,17 a 33,60.

		Estadístico	Desv. Error	
IGEPPost LecheVaca	Media	9,9255	1,67157	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6,5206	
		Límite superior	13,3303	
	Mediana	5,4600		
	Mínimo	0,17		
	Máximo	33,60		
	Rango	33,43		

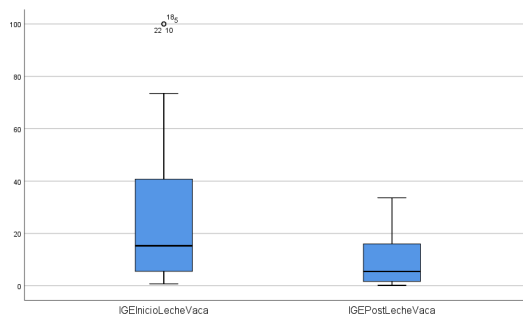


Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para leche de vaca

La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “IgE específica a leche de vaca” de vaca siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

	Media	N	Desv. Error promedio
IGElncio LecheVaca	29,4942	33	5,67591
IGEPst LecheVaca	9,9255	33	1,67157



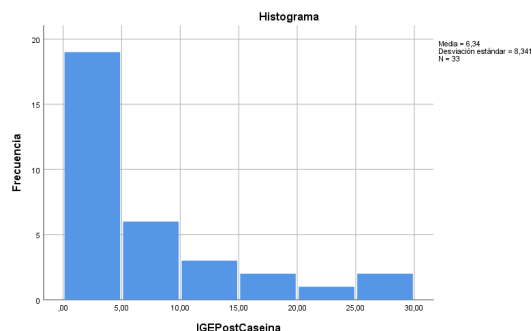
b. Caseína. La media \pm ES de la IGE Post para caseína es de $6,34 \pm 1,45$. La mediana es de 1,74. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 29,10.

			Estadístico	Desv. Error
IGEPst Caseína	Media		6,3439	1,45192
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	3,3865	
		Límite superior	9,3014	
	Mediana		1,7400	
	Mínimo		0,00	
	Máximo		29,10	
	Rango		29,10	

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

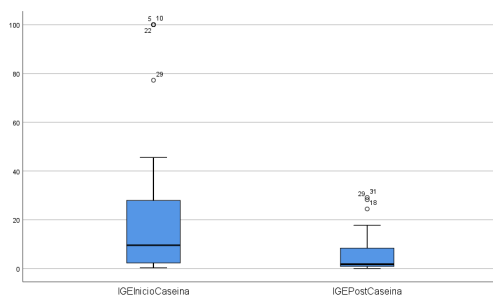
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para caseína

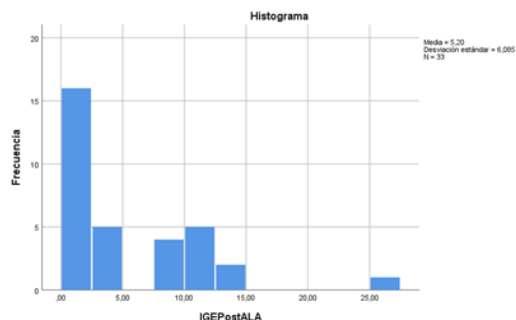
La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “IgE específica a caseína” siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001).



	Media	N	Desv. Error promedio
IGEInicio Caseina	24,3388	33	5,73310
IGEPst Caseina	6,3439	33	1,45192

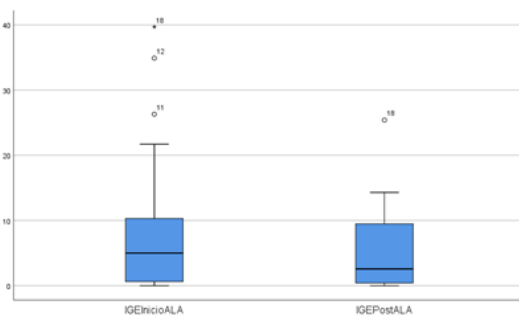
c. Alfa-lactoalbúmina (ALA). La media \pm ES de la IGE Post para ALA es de 5,19 \pm 1,05. La mediana es de 2,56. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 25,40.

		Estadístico	Desv. Error	
IGE Post-ALA	Media	5,1991	1,05919	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	3,0416	
		Límite superior	7,3566	
	Mediana	2,5600		
	Mínimo	0,00		
	Máximo	25,40		
	Rango	25,40		



Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para ALA

La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “IgE específica a alfa-lactoalbúmina”, siendo el valor posterior significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,009).



	Media	N	Desv. Error promedio
IGE Inicio-ALA	8,3324	33	1,78189
IGE Post-ALA	5,1991	33	1,05919

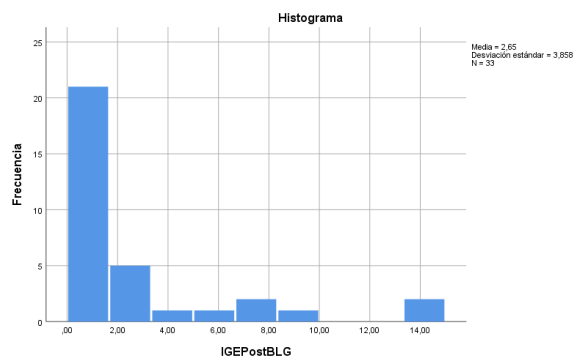
- d. Beta-lactoglobulina (BLG): La media \pm ES de la IGE Post para BLG es de 2,65 \pm 0,67. La mediana es de 1,10. Los valores de esta variable tienen un rango de 0 a 14,90.

		Estadístico	Desv. Error	
IGE Post-BLG	Media	2,6524	0,67162	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1,2844	
		Límite superior	4,0205	
	Mediana	1,1000		
	Mínimo	0,00		
	Máximo	14,90		
	Rango	14,90		

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

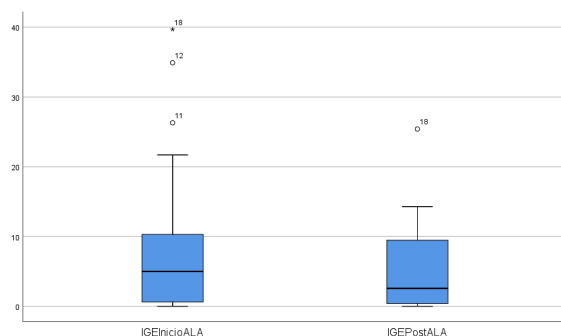
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Esta figura muestra la distribución de la medida de IgE para BLG

La prueba de Wilcoxon detecta una diferencia significativa entre los valores de la variable “IgE específica a beta-lactoglobulina”, siendo el valor post significativamente menor que el valor inicio (sig. 0,001).

	Media	N	Desv. Error promedio
IGE Inicio-BLG	6,0530	33	1,42995
IGE Post-BLG	2,6524	33	0,67162



Evolución de las pruebas cutáneas en prick y valores de IgE específica para leche de vaca y fracciones proteicas

- El análisis comparativo de las variables mostrado demuestra: una **disminución del tamaño de las pruebas cutáneas así como un descenso de determinación de IgE específica para leche de vaca y todas sus fracciones proteicas.**

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 08/06/2021 19:45:37

Arturo Hardisson de la Torre
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/06/2021 20:21:39

Fernando Alberto de la Torre Morín
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

08/06/2021 20:25:03

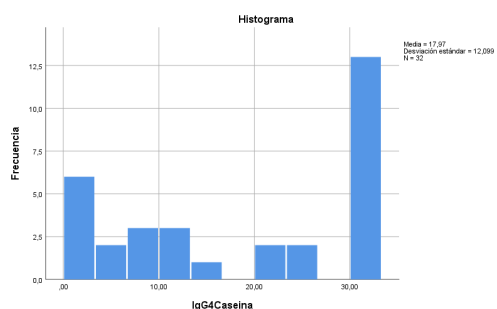
María de las Maravillas Aguiar Aguiar
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

06/07/2021 09:54:02

Después del procedimiento también se llevó a cabo una **determinación de IgG4 específica** para caseína, ALA y BLG.

- **IgG4 caseína.** La media \pm ES de IgG4Caseína es de $17,96 \pm 2,13$. La mediana (valor central de la distribución de datos que tiene por encima y por debajo el 50% de los datos) es de 22,35. Los valores de esta variable tienen un rango de 0,24 a 30.

		Estadístico	Desv. Error	
IgG4Caseína	Media	17,9694	2,13875	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13,6074	
		Límite superior	22,3314	
	Mediana	22,3500		
	Mínimo	0,24		
	Máximo	30,00		
	Rango	29,76		

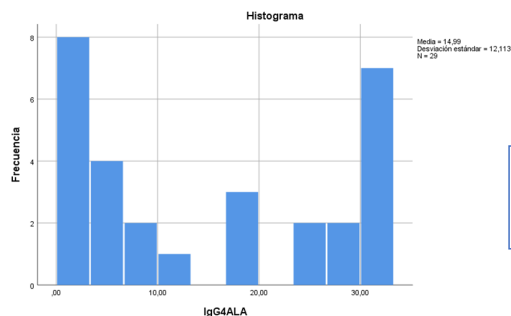


Esta figura muestra la distribución de la medida de IgG4 para caseína

-**IgG4 ALA.** La media \pm ES de IgG4ALA es de $14,98 \pm 2,24$. La mediana (valor central de la distribución de datos que tiene por encima y por debajo el 50% de los datos) es de 12,50. Los valores de esta variable tienen un rango de 0,5 a 30.

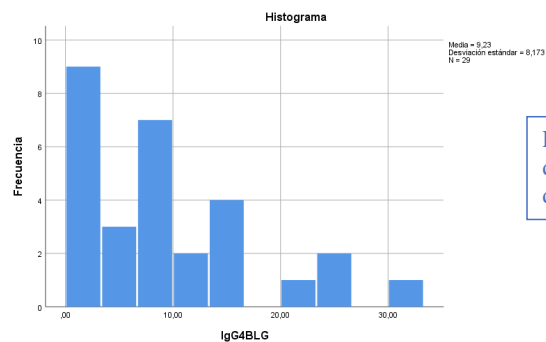
		Estadístico	Desv. Error	
IgG4 ALA	Media	14,9872	2,24940	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10,3796	
		Límite superior	19,5949	
	Mediana	12,5000		
	Mínimo	0,50		
	Máximo	30,00		
	Rango	29,50		

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



- IgG4 BLG. La media \pm ES de IgG4BLG es de $9,23 \pm 1,51$. La mediana (valor central de la distribución de datos que tiene por encima y por debajo el 50% de los datos) es de 7,48. Los valores de esta variable tienen un rango de 0,13 a 30.

		Estadístico	Desv. Error	
IgG4 BLG	Media	9,2348	1,51760	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6,1262	
		Límite superior	12,3435	
	Mediana	7,4800		
	Mínimo	0,13		
	Máximo	30,00		
	Rango	29,87		



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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.8 Contraste de variables y éxito del procedimiento

VII.8.1 Relación entre antecedentes personales de asma con el éxito de la desensibilización (Resultado ITO: tolerancia parcial/total/fallo).

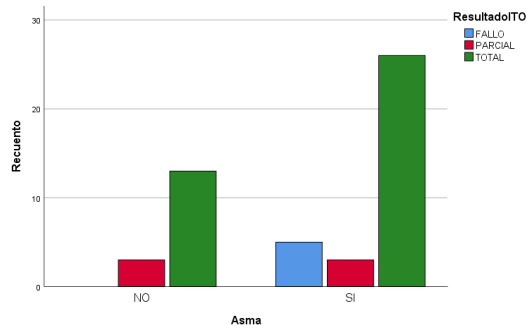
			Resultado ITO			Total
			FALLO	PARCIAL	TOTAL	
Asma	NO	Recuento	0 _a	3 _a	13 _a	16
		% dentro de Asma	0,0%	18,8%	81,3%	100,0%
		% dentro de Resultado ITO	0,0%	50,0%	33,3%	32,0%
	SI	Recuento	5 _a	3 _a	26 _a	34
		% dentro de Asma	14,7%	8,8%	76,5%	100,0%
		% dentro de Resultado ITO	100,0%	50,0%	66,7%	68,0%
Total	Recuento	5	6	39	50	
	% dentro de Asma	10,0%	12,0%	78,0%	100,0%	
	% dentro de Resultado ITO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Estas dos variables son discretas nominales por lo que se utiliza la prueba de Chi Cuadrado de Pearson para realizar la relación entre ambas. No se han encontrado diferencias significativas en la distribución de casos de la variable *Resultado ITO* en los dos grupos SI-NO de la variable *Asma* (sig. 0,19). Aunque se observa una mayor incidencia de casos de tolerancia Total en el grupo con Asma que en el grupo sin asma, esta diferencia no llega a ser significativa. También se observa que en el grupo sin asma no hay casos de *Fallo* de la variable *Resultado ITO* y sí los hay en el grupo con asma.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

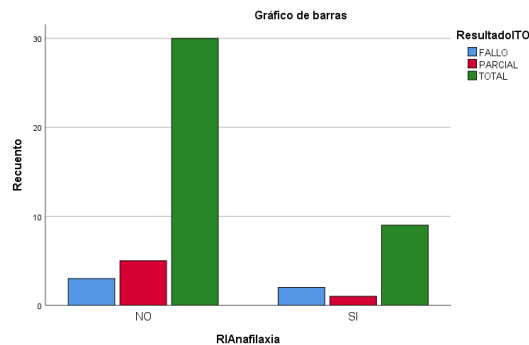


VII.8.2 Relación entre reacción inicial de anafilaxia con el éxito de la desensibilización (Resultado ITO: tolerancia parcial/total/fallo).

		Resultado ITO				
		FALLO	PARCIAL	TOTAL	Total	
Anafilaxia	NO	Recuento	3 ^a	5 ^a	30 ^a	38
		% dentro de Anafilaxia	7,9%	13,2%	78,9%	100,0%
		% dentro de Resultado ITO	60,0%	83,3%	76,9%	76,0%
	SI	Recuento	2 ^a	1 ^a	9 ^a	12
		% dentro de Anafilaxia	16,7%	8,3%	75,0%	100,0%
		% dentro de Resultado ITO	40,0%	16,7%	23,1%	24,0%
Total	Recuento	5	6	39	50	
	% dentro de Anafilaxia	10,0%	12,0%	78,0%	100,0%	
	% dentro de Resultado ITO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Al ser dos variables discretas, se realiza una prueba de Chi cuadrado de Pearson para detectar posibles relaciones entre ambas variables; **no se encuentran diferencias significativas** en la distribución de casos de la variable *resultado ITO* en los dos grupos Si-NO de la variable reacción inicial *Anafilaxia* (sig. 0,63)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

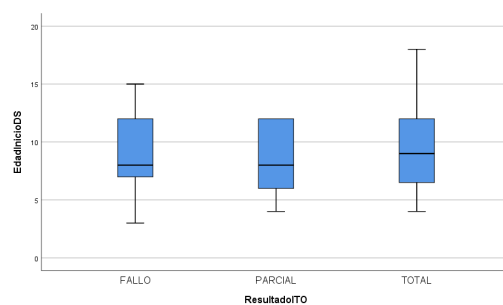


Aunque se observa en la gráfica una mayor incidencia de casos de tolerancia total en el grupo sin anafilaxia que en el grupo con anafilaxia, esta diferencia no llega a ser significativa.

VII.8.3 Relación entre la edad del paciente al inicio del tratamiento, con el éxito de la desensibilización (Resultado ITO: tolerancia parcial/total/fallo).

ResultadoITO	N	Media	Desv. Error
EdadInicioDS FALLO	5	9,00	2,074
PARCIAL	6	8,33	1,333
TOTAL	39	9,36	0,603

La variable *Edad inicio DS* es continua, pero de distribución no normal (K-S 0,001), por lo que se utiliza la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis de comparación de grupos independientes. No se ha detectado diferencia significativa entre los valores de la *Edad Inicio DS* en los grupos de *Resultado ITO* (sig. 0,85).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

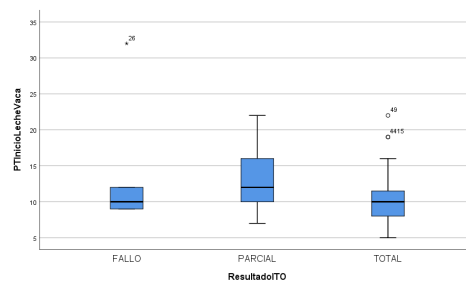
VII.8.4 Correlación de valores de prick test iniciales (PT: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina) con éxito de la desensibilización (Resultado ITO: tolerancia parcial/total/fallo).

Son pruebas de comparación de grupos, ya que se trata de una variable discreta y otra continua; se utiliza la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

a. Leche de vaca.

ResultadoITO		N	Media	Desv. Error
PTInicio LecheVaca	FALLO	5	14,40	4,434
	PARCIAL	6	13,17	2,151
	TOTAL	39	10,38	0,624

La prueba de Kruskal Wallis no ha detectado diferencias significativas entre los valores de *PT inicio leche de vaca* en los grupos de *Resultado ITO* (sig. 0,24).

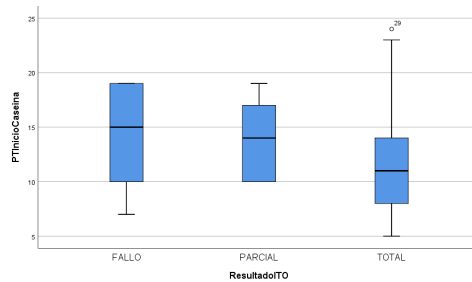


b. Caseína.

ResultadoITO		N	Media	Desv. Error
PTInicio Caseina	FALLO	5	14,00	2,408
	PARCIAL	6	14,00	1,506
	TOTAL	39	11,49	0,749

La prueba de Kruskal Wallis no ha detectado diferencias significativas entre los valores de *PT inicio caseína* en los grupos de *Resultado ITO* (sig. 0,22).

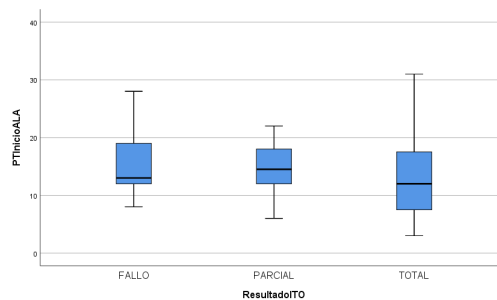
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



c. Alfa-lactoalbúmina (ALA).

ResultadoITO		N	Media	Desv. Error
PTInicio ALA	FALLO	5	16,00	3,479
	PARCIAL	6	14,50	2,247
	TOTAL	39	13,46	1,030

La prueba de Kruskal Wallis no ha detectado diferencias significativas entre los valores de *PT inicio ALA* en los grupos de *Resultado ITO* (sig. 0,63).



d. Beta-lactoglobulina (BLG):

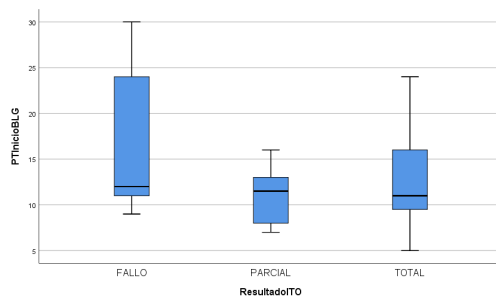
ResultadoITO		N	Media	Desv. Error
PTInicio BLG	FALLO	5	17,20	4,140
	PARCIAL	6	11,17	1,352
	TOTAL	39	12,62	0,789

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La prueba de Kruskal Wallis no ha detectado diferencias significativas entre los valores de *PT inicio BLG* en los grupos de *Resultado ITO* (sig. 0,50).



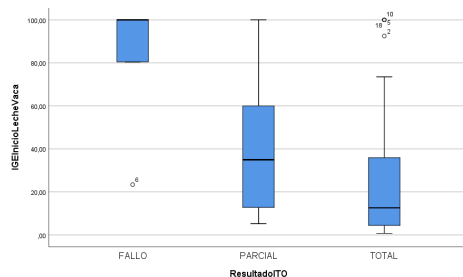
VII.8.5 Correlación de valores de IgE específica iniciales (IgE: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina) con éxito de la desensibilización (Resultado ITO: tolerancia parcial/total/fallo).

a. Leche de vaca.

ResultadoITO		N	Media	Desv. Error
IGEinicio LecheVaca	FALLO	5	80,7800	14,83369
	PARCIAL	6	41,3217	14,52575
	TOTAL	39	25,1751	4,97384

La prueba de Kruskal-Wallis ha detectado diferencias significativas entre los valores de la variable *IGE Inicio Leche de vaca* en los grupos de la variable *Resultado ITO* (sig. 0,008). El valor de *IGE Inicio Leche de vaca* en el grupo en los que **no resulta exitosa la desensibilización (FALLO)** es significativamente **más alto que los valores en el grupo que alcanza la tolerancia TOTAL** (sig. 0,004). No hay diferencias significativas entre Total-Parcial (sig. 0,16) ni entre Parcial – Fallo (sig. 0,19).

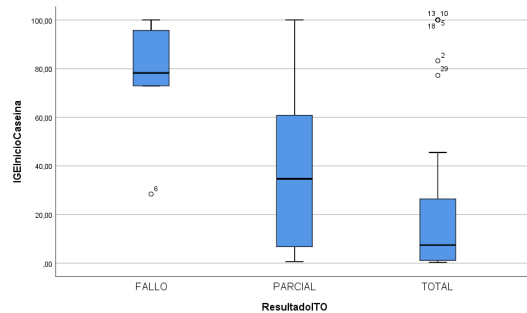
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



b. Caseína.

ResultadoITO	N	Media	Desv. Error
IGEInicio FALLO	5	75,0400	12,72732
Caseína PARCIAL	6	39,5867	16,33704
TOTAL	39	22,9167	5,24172

La prueba de Kruskal-Wallis ha detectado diferencias significativas entre los valores de la variable *IGE Inicio Caseína* en los grupos de la variable *Resultado ITO* (sig. 0,02). de *IGE Inicio caseína* en el grupo en los que **no resulta exitosa la desensibilización (FALLO)** es **significativamente más alto que los valores en el grupo que alcanza la tolerancia TOTAL** (sig. 0,02). No hay diferencias significativas entre Total-Parcial (sig. 0,31) ni entre Parcial – Fallo (sig. 0,16).

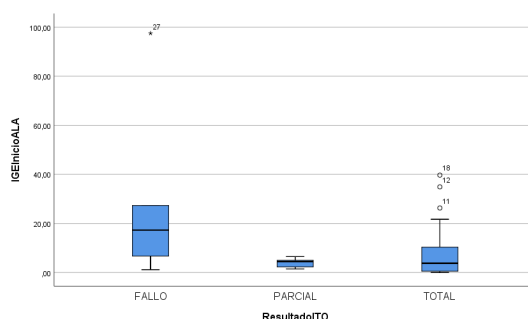


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

c. Alfa-lactoalbúmina (ALA).

ResultadoITO	N	Media	Desv. Error
IGEInicio ALA FALLO	5	29,9980	17,46132
PARCIAL	6	4,0367	0,75087
TOTAL	39	7,7033	1,60052

La prueba de Kruskal-Wallis no ha detectado diferencias significativas entre los valores de la variable *IGE Inicio ALA* en los grupos de la variable *Resultado ITO* (sig. 0,16).

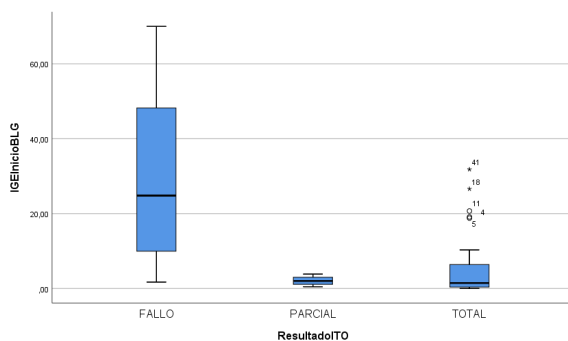


d. Beta-lactoglobulina (BLG):

ResultadoITO	N	Media	Desv. Error
IGEInicio BLG FALLO	5	30,9340	12,56154
PARCIAL	6	2,0717	0,54040
TOTAL	38	5,4195	1,27614

La prueba de Kruskal-Wallis ha detectado diferencias significativas entre los valores de la variable *IGE Inicio BLG* en los grupos de la variable *Resultado ITO* (sig. 0,02). *IGE Inicio BLG* en el grupo en los que **no resulta exitosa la desensibilización (FALLO)** es significativamente **más alto que los valores en el grupo que alcanza la tolerancia TOTAL** (sig. 0,009) y significativamente **más alto que los valores en el grupo que alcanza tolerancia parcial** (sig. 0,02). No hay diferencias significativas entre Total-Parcial (sig. 0,81).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



Contraste de variables y éxito del procedimiento

- No existe relación entre el éxito del procedimiento y los pacientes con antecedentes personales de asma
- No existe relación entre el éxito del procedimiento y los pacientes con anafilaxia como reacción inicial.
- No existe relación entre el éxito del procedimiento y el tamaño de las pruebas cutáneas iniciales.
- Los pacientes que no completan el protocolo de inducción a la tolerancia (FALLO), tienen unos niveles de IgE específica iniciales más elevados para leche de vaca, caseína y beta-lactoglobulina, que los que alcanzan la tolerancia (parcial y/o total).

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

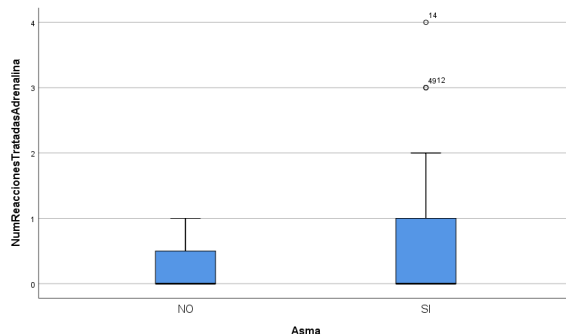
VII.9 Contraste de variables y reacciones durante el procedimiento

VII.9.1 Relación entre antecedentes personales de asma con las reacciones graves presentadas durante la desensibilización.

La variable *reacciones tratadas con adrenalina* es continua pero su distribución no es normal (Kolmogorov-Smirnov sig. 0,001). Por tanto, se utiliza una prueba no paramétrica U de Mann-Whitney de comparación de medias en grupos independientes.

Asma		N	Media	Desv. Error promedio
Reacciones Tratadas- Adrenalina	SI	34	0,71	0,182
	NO	16	0,25	0,112

No se detectan diferencias significativas entre los valores del número de reacciones tratadas con adrenalina en ambos grupos de Asma Si-NO (sig. 0,17), siendo ligeramente más alto el número de reacciones tratadas con adrenalina en el grupo de pacientes con asma.



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

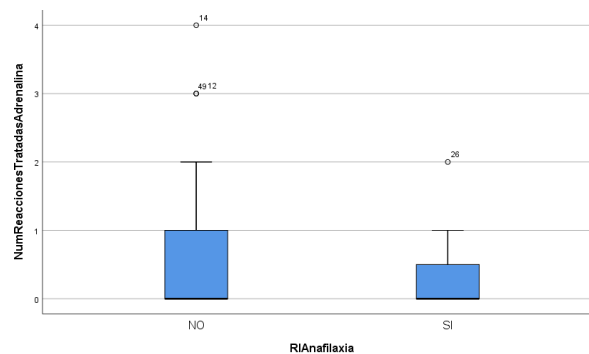
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.9.2 Relación entre reacción inicial de anafilaxia con las reacciones presentadas durante la desensibilización

RI-Anafilaxia		N	Media	Desv. Error promedio
Reacciones	SI	12	0,33	0,188
Tratadas-Adrenalina	NO	38	0,63	0,162

La prueba U de Mann-Whitney no detecta diferencias significativas entre los valores del número de reacciones tratadas con adrenalina entre los pacientes que tienen reacción inicial anafiláctica y los que no la tienen (sig. 0,35).



VII.9.3 Correlación de valores de prick test iniciales (PT: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina) con el número de reacciones presentadas durante la desensibilización y su gravedad.

Todas son variables continuas, por lo que vamos a utilizar una prueba de correlación no paramétrica de Spearman para datos de distribución no normal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

a. Leche de vaca.

			PTInicio LecheVaca
Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coefficiente de correlación	0,074
		Sig. (bilateral)	0,610
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones y *prick inicial con leche de vaca* (sig. 0,61).

			PTInicio LecheVaca
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coefficiente de correlación	0,100
		Sig. (bilateral)	0,490
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones graves y *prick inicial con leche de vaca* (sig. 0,49).

b. Caseína.

			PTInicio caseína
Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coefficiente de correlación	0,051
		Sig. (bilateral)	0,723
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones y *prick inicial con caseína* (sig. 0,72).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

			PTInicio Caseína
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coefficiente de correlación	0,161
		Sig. (bilateral)	0,265
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones y *prick inicial con caseína* (sig. 0,26).

c. Alfa-lactoalbúmina (ALA).

			PTInicio ALA
Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coefficiente de correlación	0,115
		Sig. (bilateral)	0,427
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones y *prick inicial con ALA* (sig. 0,42).

			PTInicio ALA
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coefficiente de correlación	0,210
		Sig. (bilateral)	0,143
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones graves y *prick inicial con ALA* (sig. 0,14).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

d. Beta-lactoglobulina (BLG).

			PTInicio BLG
Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coefficiente de correlación	,291*
		Sig. (bilateral)	0,040
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y significativa entre el número de reacciones y *prick inicial con BLG* (sig. 0,04). Según indica el coeficiente de determinación r^2 , el 8,4% de la variación del número de reacciones se relaciona con *prick inicial con BLG*.

			PTInicio BLG
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coefficiente de correlación	0,164
		Sig. (bilateral)	0,254
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre el número de reacciones graves y *prick inicial con BLG* (sig. 0,25).

VII.9.4 Correlación de valores de IgE específica iniciales (IgE: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina) con el número de reacciones presentadas durante la desensibilización y su gravedad.

Se estudia la relación entre estas variables continuas mediante la prueba de correlación no paramétrica Rho de Spearman.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

a. Leche de vaca.

Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coefficiente de correlación	IGEInicio LecheVaca
			,366**
		Sig. (bilateral)	0,009
		N	50

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media y significativa entre las variables *número de reacciones* e *IgE inicio leche de vaca* (sig. 0,009). El coeficiente de determinación r^2 indica que el 13,4% de la variación del número de reacciones se relaciona con el valor de *IgE inicio leche de vaca*.

Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coefficiente de correlación	IGEInicio LecheVaca
			,554**
		Sig. (bilateral)	0,001
		N	50

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media y significativa entre las variables *número de reacciones graves* e *IgE inicio leche de vaca* (sig. 0,001). El coeficiente de determinación r^2 indica que el 30,6% de la variación del número de reacciones graves se relaciona con el valor de *IgE inicio leche de vaca*.

b. Caseína

Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coefficiente de correlación	IGEInicio Caseína
			,321*
		Sig. (bilateral)	0,023
		N	50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media y significativa entre las variables *número de reacciones* e *IgE inicio caseína* (sig. 0,02). El coeficiente de determinación r^2 indica que el 10,3% de la variación del número de reacciones se relaciona con el valor de *IgE inicio caseína*.

			IGEInicio Caseína
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coeficiente de correlación	,499**
		Sig. (bilateral)	0,001
		N	50

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media y significativa entre las variables *número de reacciones graves* e *IgE inicio caseína* (sig. 0,001). El coeficiente de determinación r^2 indica que el 24,9% de la variación del número de reacciones graves se relaciona con el valor de *IgE inicio caseína*.

c. Alfa-lactoalbúmina (ALA).

			IGEInicio ALA
Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coeficiente de correlación	,279*
		Sig. (bilateral)	0,049
		N	50

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media - baja y significativa entre las variables *número de reacciones* e *IgE inicio ALA* (sig. 0,04). El coeficiente de determinación r^2 indica que el 7,7% de la variación del número de reacciones se relaciona con el valor de *IgE inicio ALA*.

			IGEInicio ALA
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coeficiente de correlación	,393**
		Sig. (bilateral)	0,005
		N	50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media y significativa entre las variables *número de reacciones graves* e *IgE inicio ALA* (sig. 0,005).

El coeficiente de determinación r^2 indica que el 15,4% de la variación del número de reacciones graves se relaciona con el valor de *IgE inicio ALA*.

d. Beta-lactoglobulina (BLG).

			IGEInicio BLG
Rho de Spearman	Nº Reacciones	Coeficiente de correlación	0,214
		Sig. (bilateral)	0,139
		N	49

La prueba Rho de Spearman no ha detectado correlación entre las variables *número de reacciones* e *IgE inicio BLG* (sig. 0,13).

			IGEInicio BLG
Rho de Spearman	Nº Reacciones Graves	Coeficiente de correlación	,419**
		Sig. (bilateral)	0,003
		N	49

La prueba Rho de Spearman ha detectado una correlación media y significativa entre las variables *número de reacciones graves* e *IgE inicio BLG* (sig. 0,003).

El coeficiente de determinación r^2 indica que el 17,5% de la variación del número de reacciones graves se relaciona con el valor de *IgE inicio BLG*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Contraste de variables y reacciones durante el procedimiento

- No se observa relación entre los antecedentes personales de asma y la aparición de reacciones graves tratadas con adrenalina.
- No se observa relación entre pacientes con anafilaxia como reacción inicial y la aparición de reacciones graves tratadas con adrenalina.
- No se observa relación entre el tamaño de las pruebas cutáneas iniciales, excepto con la BLG; con el número de reacciones durante el proceso ni con la gravedad de las mismas. Existe una frecuencia más alta de reacciones en los pacientes con un prick test más grande para BLG aunque no se relaciona con la gravedad de éstas.
- Se observa que los pacientes con niveles de IgE específica para proteínas de leche de vaca presentan mayor número de reacciones; asimismo, se relaciona positivamente con la gravedad de las mismas.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

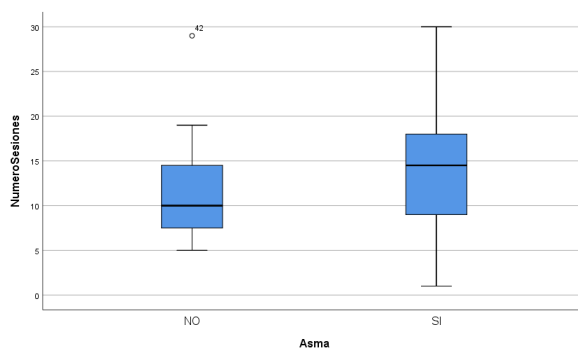
VII.10 Contraste de variables y duración del procedimiento

VII.10.1 Relación entre antecedentes personales de asma y duración del procedimiento (nº sesiones)

La variable nº sesiones es continua pero su distribución no es normal (Kolmogorov-Smirnov sig. 0,001). Por tanto se utiliza una prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Asma		N	Media	Desv. Error promedio
Nº Sesiones	SI	34	13,68	1,224
	NO	16	11,69	1,488

La prueba U de Mann-Whitney no ha detectado diferencias significativas entre los valores del *número de sesiones* y el *antecedente personal de asma* (sig. 0,25); aunque el número de sesiones es ligeramente más elevado en el grupo pacientes asmáticos.



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

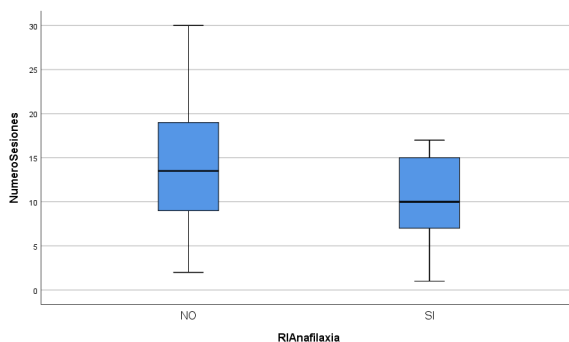
Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VII.10.2 Relación entre reacción inicial de anafilaxia y duración del procedimiento (nº sesiones)

Reacción inicio Anafilaxia		N	Media	Desv. Error promedio
Nº Sesiones	SI	12	10,17	1,456
	NO	38	13,95	1,146

La prueba U de Mann-Whitney no ha detectado diferencias significativas entre los valores del *número de sesiones* y la clínica de *anafilaxia en la reacción inicial* (sig. 0,13).



VII.10.3 Correlación de valores de prick test iniciales (PT: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina) con la duración del procedimiento (nº sesiones).

Todas son variables continuas, por lo que vamos a utilizar una prueba de correlación no paramétrica de Spearman para datos de distribución no normal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

a. Leche de vaca.

			PT-Inicio LecheVaca
Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	-0,155
		Sig. (bilateral)	0,282
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja, negativa y no significativa entre *el número de sesiones y Prick Inicial con leche de vaca* (sig. 0,28).

b. Caseína.

			PTInicio Caseína
Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	0,136
		Sig. (bilateral)	0,347
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja y no significativa entre *el número de sesiones y Prick Inicial con caseína* (sig. 0,34).

c. Alfa-lactoalbúmina (ALA).

			PTInicio ALA
Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	-0,013
		Sig. (bilateral)	0,929
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja, negativa y no significativa entre *el número de sesiones y Prick Inicial con ALA* (sig. 0,92).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

d. Beta-lactoglobulina (BLG).

			PTInicio BLG
Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	-0,065
		Sig. (bilateral)	0,655
		N	50

La prueba Rho de Spearman detecta una correlación muy baja, negativa y no significativa entre *el número de sesiones y Prick Inicial con BLG* (sig. 0,65).

VII.10.4 Correlación de valores de IgE específica iniciales (PT: leche de vaca, caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina) con la duración del procedimiento (nº sesiones).

a. Leche de vaca.

			IGEInicio LecheVaca
Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	0,223
		Sig. (bilateral)	0,120
		N	50

La prueba Rho de Spearman no ha detectado correlación significativa entre las variables *número de sesiones e IgE inicio leche de vaca* (sig. 0,12).

b. Caseína.

			IGEInicio Caseína
Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	0,247
		Sig. (bilateral)	0,084
		N	50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

La prueba Rho de Spearman no ha detectado correlación significativa entre las variables *número de sesiones e IgE inicio caseína* (sig. 0,08).

c. Alfa-lactoalbúmina (ALA).

Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	IGEInicio ALA
			0,250
		Sig. (bilateral)	0,080
		N	50

La prueba Rho de Spearman no ha detectado correlación significativa entre las variables *número de sesiones e IgE inicio ALA* (sig. 0,08).

d. Beta-lactoglobulina (BLG).

Rho de Spearman	Nº Sesiones	Coefficiente de correlación	IGEInicio BLG
			0,138
		Sig. (bilateral)	0,346
		N	49

La prueba Rho de Spearman no ha detectado correlación significativa entre las variables *número de sesiones e IgE inicio BLG* (sig. 0,34).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Contraste de variables y duración del procedimiento

- No se observa relación entre los antecedentes personales de asma y la duración de la desensibilización.
- No se observa relación entre pacientes con anafilaxia como reacción inicial y la duración de la desensibilización.
- No se observa relación entre el tamaño de las pruebas cutáneas iniciales y la duración de la desensibilización.
- No se observa relación entre los valores de IgE específica y la duración de la desensibilización.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VIII. CONCLUSIONES

170

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

VIII. CONCLUSIONES

1. El protocolo presentado para la inducción a la tolerancia oral (ITO) obtuvo una tasa de éxito elevada, un 90% de los pacientes alcanza la tolerancia para proteínas de leche de vaca.
2. El protocolo aplicado es seguro, las reacciones fueron poco frecuentes y de escasa gravedad; respondiendo bien al tratamiento sintomático de uso puntual, y requiriendo adrenalina en muy pocas ocasiones.
3. Las comorbilidades como asma bronquial, dermatitis atópica u otras alergias alimentarias; así como la edad del paciente no influyen en las complicaciones y/o el resultado de la ITO.
4. No existe relación entre el éxito del procedimiento y el tamaño de las pruebas cutáneas iniciales. Los pacientes que no completan el protocolo de ITO tienen unos niveles de IgE específica iniciales para leche de vaca, caseína y beta-lactoglobulina, más elevados que los que alcanzan la tolerancia.
5. Existe una frecuencia más alta de reacciones en los pacientes con un prick test más grande para BLG, aunque no se relaciona con la gravedad de éstas. Se observa que los pacientes con niveles de IgE específica para proteínas de leche de vaca presentan mayor número de reacciones; asimismo, se relaciona positivamente con la gravedad de las mismas.
6. La terapia de inducción a la tolerancia aplicada consigue cambios inmunológicos similares a los producidos por otras inmunoterapias (aeroalergenos o venenos), con descensos de la reactividad cutánea y de la IgE específica.; así como elevación de la IgG4.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

7. Las comorbilidades asociadas, los síntomas clínicos al diagnóstico ni el tamaño de pruebas cutáneas y/o niveles de IgE específica no influyen en la duración de la ITO.
8. La mayoría mantiene su ingesta a largo plazo y los que suspenden la toma de leche, lo hacen por mala adherencia y no por síntomas clínicos.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

IX. BIBLIOGRAFÍA

173

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

IX. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Scheneider J, Newberry S, Riedl M, Bravata D, Maglione M, Suttorp M et al. Diagnosing and Mananging Common food allergies. A systematic review. JAMA. 2010 May 12; 303: 1848-56
- 2) Boyce JA, Assa`ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood R et al. Guidelines for the diagnosis and Management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J A Allergy Clin Immunol. 2010 Dec; 126 (suppl): S1-58.
- 3) Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Specto SL, Tan R, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Mar; 100 (3 suppl 3): S1-148.
- 4) Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013 Nov; 68:1353-61.
- 5) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan; 141(1):41-58.
- 6) Sampson HA. Food allegy: past, present and future. Allergology International. 2016 Oct; 65: 363-369.
- 7) Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):1-9.
- 8) David García Hernán. Historia universal: XXI capítulos fundamentales. Madrid: Silex ediciones; 2007.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 9) Ségurel L, Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017 Apr 19; 18:297-319.
- 10) Liebert A, López S, Jones BL, Montalva N, Gerbault P, Winston L et al. World-wide distributions of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection. *Hum Genet.* 2017 Nov; 136(11-12):1445-1453.
- 11) Fernández E, Martínez Hernández JA, Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Collado Yurrita LR, Hernández Cabria M y Morán Rey FJ. Documento de Consenso: importancia nutricional y metabólica de la leche. *Nutr Hosp.* 2015;31(1):92-101.
- 12) Birgisdottir BE, Hill JP, Harris DP, Thorsdottir I. Variation in consumption of cow milk proteins and lower incidence of Type 1 diabetes in Iceland vs the other 4 Nordic countries. *Diabetes. Nutr Metab* 2002; 15:240-245.
- 13) Raikos V, Dassios T. Health-promoting properties of bioactive peptides derived from milk proteins in infant food: a review. *Dairy Sci Technol.* 2014; 94:91-101.
- 14) Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Dec; 53(6):594-600.
- 15) Bauman DE, Mather IH, Wall RJ, Lock AL. Major advances associated with the biosynthesis of milk. *J Dairy Sci.* 2006 Apr; 89: 1235-43.
- 16) Flynn A. Minerals and trace elements in milk. *Adv Food Nutr Res* 1992; 36:209-252.
- 17) Tsabouri S, Douros K, Priftis KN. Cow's Milk Allergenicity. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2014 Mar 1; 14: 16-26.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 18) Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 395 (1): 47-56.
- 19) WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. Allergen.org [Internet]. USA:WHO/IUIS; c1984-2018 [citado 13 enero 2020] Disponible en: <http://www.allergen.org//Allergen.aspx>.
- 20) Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Dec; 89(6): 3- 10.
- 21) Wal, JM., Bernard H, Créminon C, David B, Peltre G. Cow's milk allergy: the humoral immune response to eight purified allergens. *Adv Exp Med Biol.* 1995 Jan 1; 371B: 879-881.
- 22) Clement G, Boquet D, Frobert Y, Bernard H, Negroni L, Chatel JM et al. Epitopic Characterization of native bovine betalactoglobulin. *J Immunol Methods.* 2002 Aug 1; 266: 67-78.
- 23) WHO.int [internet] Health topics: Nutrition. [Citado: 06 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>.
- 24) Lázaro Almarza A, Martín Martínez B. Alimentación del lactante sano. En: Peña Quintana N, et al, coordinadores. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHPN-AEP.* Madrid: ERGON; 2010.
- 25) Jiménez Ortega AI. Nutrición en el primer año de vida. En Ortega RM y Requejo AM eds. *Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 43-55.
- 26) WHO.int [internet] Health topics: Breastfeeding. [Citado: 08 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 27) Peña Quintana N, Armas Ramos H, Sánchez-Valverde Visus F et al, coordinadores. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHPN-AEP. Madrid: ERGON; 2010.
- 28) Ortega RM, Navia B, López Sobaler AM, Aparicio A. 2014. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- 29) Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Velasco Rodríguez-Belvis M, Ruiz Herrero J. From infant to child. Feeding in different stages. Nutr Hosp. 2017;34 (Supl 4):3-7.
- 30) Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Jul;49(1):112-25.
- 31) Gómez Fdez-Vegue M. Lactancia materna en niños mayores o “prolongada”. Comité de lactancia materna de la Asociación Española de Pediatría. [Internet] Madrid: 2015. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201501-lactancia-materna-prolongada.pdf>
- 32) Ribas Malagrida S, Garcia Gabarra A. Fórmulas para lactantes sanos: Principales novedades de la Directiva 2006/141/CE sobre preparados para lactantes y preparados de continuación. Acta Pediatr Esp. 2007; 65: 391-403.
- 33) Dalmau Serra J, Ferrer Lorente B, Vitoria Miñana I. Lactancia artificial. Pediatr Integral. 2015; XIX (4): 251-259.
- 34) Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto U, Gopalan S, Hernell O et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Nov; 41: 584-99.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 35) Agostoni C, Berni Canani R, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Korhonen H, La Vieille S et al. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal. 2014; 12 (7): 3760.
- 36) Mclendon PA, Jaeger-Lee DS. The role, of cow's milk in gastro-intestinal allergy of children. Clin Proc Child Hosp Dist Columbia. 1948 Jan;4(2):23-30.
- 37) Clein NW. Cow's milk allergy in infants. Ann Allergy. 1951 Mar-Apr; 9(2):195-204.
- 38) Urban N. Therapy of allergy to cow's milk in infants. Allerg Asthma (Leipz). 1957 Nov; 3(5):305-9.
- 39) Navarro J, Omanga U, Mougnot JF, Baudon JJ, Fontaine JL, Polonovski C, Laplane R. Digestive intolerance to cow's milk proteins in infants. Clinical study of 42 cases. Arch Fr Pediatr. 1975 Nov; 32(9):773-86.
- 40) Eastham EJ, Walker WA. Effect of cow's milk on the gastrointestinal tract: a persistent dilemma for the pediatrician. Pediatrics. 1977 Oct; 60(4):477-81.
- 41) Stintzing G, Zetterström R. Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. Acta Paediatr Scand. 1979 May; 68(3):383-7.
- 42) Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. Allergol Immunopathol (Madr). 1984 Jul-Aug;12(4):275-81.
- 43) Coombs RR, McLaughlan P et al. Allergenicity of food proteins and its possible modification. Ann Allergy. 1984 Dec;53(6 Pt 2):592-6.
- 44) Kleinman RE. Cow milk allergy in infancy and hypoallergenic formulas. J Pediatr. 1992 Nov;121(5 Pt 2): S116-21.

178

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 45) Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Feb;39(1):32-40.
- 46) Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell D, Sinn J, Fiocchi A et al. A global survey of changing pattern of food allergy burden in children. *World Allergy Org J*. 2013; 6:21.
- 47) Venkataraman D, Erlewyn-Lajeunesse M, Kurukulaaratchy RJ et al. Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: results of the Isle of Wight Birth Cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48(4):394-402.
- 48) Martorell-Aragón A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, Piquer-Gibert M, Valdesoiro-Navarrete L; Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Sep-Oct;43(5):507-26.
- 49) Sastre Domínguez J et al, coordinadores. *ALERGOLÓGICA* 2015. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Grupo de comunicación Healthcare; 2017.
- 50) Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T. *Alergológica* 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28(5): 321-329.
- 51) Martorell A, Alonso E, Echevarría 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 1: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications, contraindications, and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):393-404.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 52) Martorell A, Alonso E, Echevarría 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 2: 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. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):508-18.
- 53) Garcia Ara MC, Boyano Martínez M, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez G, Martín Esteban M. Incidencia de Alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr*. 2003 Feb; 58:100-5.
- 54) Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127 (3):594-602.
- 55) Fiocchi A, Brozek J, Schunemann J, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125.
- 56) Valdesoiro Navarrete L, Boné Calvo J, Plaza Martín AM. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 2:207-15.
- 57) Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D et al. Food allergy: a practice parameter update – 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov; 134 (5):1016-25.
- 58) Domínguez Noche C, Vega Castro A, Ramírez Jiménez A, et al. Capítulo 6: Anafilaxia. En: Dávila González I.J. et al. *Tratado de Alergología*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2015; IV: 1297-1313.
- 59) Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 69: 1026-45.

180

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 60) Tejedor Alonso MA, Moro M, Múgica García MV, Esteban Hernández J, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study. Clin Exp Allergy. 2012; 42(4):578–589. 28
- 61) Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). Allergy. 2014 Oct; 69(10):1397-404.
- 62) Barber Hernández M.M, Escribese Alonso, M.L. Sanz Larruga. Capítulo 4: Aspectos básicos de la inmunología en relación con las enfermedades alérgicas. En: Dávila González IJ et al. Tratado de Alergología. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2015; I: 47-58.
- 63) Antón Gironés M. Andreu Balaguer C.M., Cerecedo Carballo I., García Núñez I. Capítulo 10: Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos En: Dávila González I.J. et al. Tratado de Alergología. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2015. III: 941-958.
- 64) Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (3): 576-84.
- 65) Diéguez Pastor M.C, Martín Muñoz F, Reche Frutos M., Vlaicu P.C. Capítulo 15: Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen animal En: Dávila González I.J. et al. Tratado de Alergología. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2015; III: 1023-1048.
- 66) Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+ CD25+ T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. J Exp Med. 2004 Jun 21;199(12):1679-88.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 67) Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance of milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan; 123 (1): 43-52.
- 68) Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. J Allergy Clin Immunol. 2007 Sep;120(3):506-15.
- 69) Arias K, Chu DK, Flader K, Botelho F, Walker T, Arias N, et al. Distinct immune effector pathways contribute to the full expression of peanut-induced anaphylactic reactions in mice. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6):1552-61.
- 70) Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. N Engl J Med. 2008 Jan 3;358(1):28-35.
- 71) Jarvinen KM, Makinen-Kiljunen S, Soumalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. J Pediatr. 1999; 135:506-12.
- 72) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014; 69: 1008-25.
- 73) Martorell A, Garcia C, Febrer I, Rodriguez M, de la Cuadra J. Implicacion de la alergia a alimentos en la dermatitis atopica. Allergol Inmunol Clin. 2001; 16: 86-95.
- 74) Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013; 1: 22-8.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 75) J. Bartra Tomás, J. Sánchez López, R. Muñoz Cano, A.M. Plaza Martín. Capítulo 13: Manifestaciones clínicas de la alergia a los alimentos mediada por IgE. En: Dávila González I.J. et al. Tratado de Alergología. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2015; III: 991-1002.
- 76) Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? Pediatrics. 2002 Nov;110(5):972-8
- 77) Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. J Allergy Clin Immunol. 1995; 96 (6 Pt 1): 886-92.
- 78) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):832-6.
- 79) Victoria Cardona, Nieves Cabañes, Tomás Chivato, Belén De la Hoz, Montserrat Fernández Rivas, Iker Gangoiti Goikoetxea et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016. [Actualizado 28-11-2016; citado 20-11-2019] Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>.
- 80) Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Munoz JA, Perez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22 (7): 708-14.
- 81) Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverría L et al. Cow's milk protein allergy. A multicenter study: clinical and epidemiological aspects. Allergol Immunopathol. 2006 Apr; 34(2) :46-53.
- 82) Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli SopoS, Panetta V, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge. Pediatr Allergy Immunol. 2007 Nov;18(7):583-8.

183

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 83) Koplin JJ, Allen K, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang MLK, et al. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study on Infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10: 5364-77.
- 84) Sampson HA. A comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 718-26.
- 85) Calvani M, Alessandri C, Fredianini T, Lucarelli S, Miceli SS. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 583-8.
- 86) Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of IgE immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 185-90.
- 87) 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.
- 88) Sampson H, Ho DG. Relationship between food -specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:444-51.
- 89) Sicherer SH, Sampson. Cow's milk protein- specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:507-12.
- 90) Martin M, Reche M, Valbuena T, Fiandor A, Pascual CY. Alergia alimentaria. In: Martin Mateos MA, editor. *Tratado de Alergología Pediátrica*. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 211-30.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 91) Plaza AM, Bone J. Alergia a proteínas de leche de vaca. In: Martin Mateos MA, editor. Tratado de Alergología Pediátrica. 2nd ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 231-40.
- 92) Saarinem KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 869-75.
- 93) Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015 Aug;70(8):963-72.
- 94) Peters RL, Gurrin LC, Dharmage SC, Koplin JJ, Allen KJ. The Natural History of IgE-Mediated Food Allergy: Can Skin Prick Tests and Serum-Specific IgE Predict the Resolution of Food Allergy? Int J Environ Res Public Health. 2013 Oct 15;10(10):5039-61.
- 95) Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, Godbold J, Julie W, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):222-4.
- 96) Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EBM, Permowl P, Dioun AF, Friedlander J, et al. Predicting food challenges outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Nov; 109 (5): 309-13.
- 97) Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2013 Apr; 110 (4): 284-9.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 98) Jacob CMA, Pastorino AC, Okay TS, Castro AP, Gushken AKF, Watanabe LA, et al. Interleukin 10 (IL10) and transforming growth factor β 1 (TGF β 1) gene polymorphisms in persistent IgE-mediated cow's milk allergy. Clinics. 2013; 68: 1004-9.
- 99) Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO-ARIA-GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis. World Allergy Organiz J. 2013 Jan 1; 6: 17.
- 100) Turner PJ, Campbell DE, Boyle RJ, Levin ME. Primary Prevention of Food Allergy: Translating Evidence from Clinical Trials to Population-Based Recommendations et al. Primary Prevention of Food Allergy: Translating Evidence from Clinical Trials to Population-Based Recommendations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar 1; 6 (2): 367–375.
- 101) EUR-lex: El acceso al derecho de la Unión Europea [Internet]. REGLAMENTO (UE) N o 1169/2011 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 25 de octubre de 2011. [citado el 03-03-2019] Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj?locale=es>.
- 102) Spuergerin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Foster J, Muller H. Allergenicity of alfa-caseins from cow, sheep and goat. Allergy. 1997 Mar 1; 52 (3): 293-8.
- 103) Restani P, Baretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89 (6 Suppl 1): 11-15.
- 104) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW and the Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breast-feeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulae. Pediatrics. 2008 Jan; 121 (1):183-91.

186

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 105) American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000 Aug; 106 (2): 346-349.
- 106) Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, vonBerg A, Krämer U, et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth extended follow-up 10y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6 Suppl):1803S-1807S.
- 107) Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverría L, et al. Cow's milk protein allergy. A multicenter study: clinical and epidemiological aspects. Allergol Immunopathol. 2006 Mar; 34(2):46-53.
- 108) Bathia J, Geer F and the Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infantfeeding. Pediatrics. 2008 May; 121(5):1062-8.
- 109) Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(5): 1172-7.
- 110) Rolink-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? Allergy. 2005 Oct; 60 (10): 1320-2.
- 111) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with verysevere cow's milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol. 2008 Feb;121(2) :343-7.
- 112) Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oralimmunotherapy for food allergy. Pediatr Allergy Immunol.2016; 27:117-25.
- 113) Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune toleranceto allergens. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133:621-31.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 114) Keet CA, Wood RA. Emerging therapies for food allergy. J Clin Invest. 2014 May; 124 (5):1880-6.
- 115) Berin MC, Sicherer S. Food allergy: mechanisms and therapeutics. Curr Opin Immunol. 2011 Dec; 23 (6):794-800.
- 116) Berin MC. Future therapies for IgE-mediated food allergy. Curr Pediatr Rep. 2014 Jun 1; 2 (2) :119-26.
- 117) Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr; 137(4):1103-10.
- 118) Keet CA, Seopaul S, Knorr S, Narisety S, Skripak J, Wood RA. Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep; 132 (3) :737-9.
- 119) Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb; 129:448-55.
- 120) Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. Allergy. 2007;62 (11) :1261-9.
- 121) Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017 Aug;72(8):1133-1147.
- 122) Reche M, Valbuena T, Fiandor A, Padial A, Cañete A, Pascual C. Early induction of oral tolerance protocol (OTI) in children with cow's protein allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011 Feb 1;127 (2). AB24.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 123) Boné J, Guallar I, Claver A, et al. Inmunoterapia oral (ITO) precoz en lactantes (<1 año) con alergia a proteínas de leche de vaca IgE mediada (APLV-IgE). *Allergol Immunopathol Proc.* 2012; 1:173.145.
- 124) Scurlock AM. Oral and Sublingual Immunotherapy for Treatment of IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Oct ;55(2): 139-152.
- 125) De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006 Oct; 61 (10): 1238-9.
- 126) Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (6) :1368-74.
- 127) Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 May 4; 127 (6):1622-24.
- 128) Bedoret D, Singh AK, Shaw V, Hoyte EG. Changes in antigen-specific T cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. *Mucosa Immunol.* 2012 Feb; 5 (3): 267-76.
- 129) Wood RA, Sicherer SH, Burks AW, Grishin A, Henning AK, Lindblad R, Stablein D, Sampson HA. A phase 1 study of heat/phenol-killed, E. coli-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy.* 2013 Apr; 68:803-8.
- 130) Wang J, Jones SM, Pongracic JA, Song Y, Yang N, Sicherer SH. Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (Food Allergy Herbal Formula-2) for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015 Jun; 136:962-70.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

- 131) Ramesh M, Yuenyongviwat A, Konstantinou GN, Lieberman J, Pascal M, Masilamani M, Sampson HA. Peanut T-cell epitope discovery: Ara h 1. J Allergy Clin Immunol 2016; 137 (6):1764-71.
- 132) Nowak-Wegrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2017; 14: 241–257.
- 133) Kao LM, Wang J, Kagan O, et al. School nurse perspectives on school policies for food allergy and anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120 (3):304-309.
- 134) Urrutia-Pereira M, Mocellin LP, De Oliveira RB, Simon L, Lessa L, Solé D. Knowledge on asthma, food allergies, and anaphylaxis: Assessment of elementary school teachers, parents/caregivers of asthmatic children, and university students in Uruguaiiana, in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Allergol Immunopathol (Madr). 2018 Sept-Oct;46(5):421-430.
- 135) Tsuang A, Wang J. Childcare and School Management Issues in Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Nov;16(12):83.
- 136) Mustafa SS, Russell AF, Kagan O, Kao LM, Houdek DV, Smith BM. Parent perspectives on school food allergy policy. BMC Pediatr. 2018 May ;18(1):164.
- 137) Davó-Blanes MC, García de la Hera M, La Parra D. Health education in primary school: Alicante city (Spain) teachers' opinions. Gac Sanit. 2016 Jan-Feb; 30(1): 31-6.
- 138) Hernández Santana GL, Rodríguez Plata E, González Colino CE, Martínez Tadeo JA, Bartolomé B, García Robaina JC, Pérez Rodríguez E. Induction of Oral Tolerance in a Case of Severe Allergy to Coconut. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019 Oct; 29(5): 380-381.

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

ANEXOS

191

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Anexo1: Hoja recogida prick test para leche y fracciones

NOMBRE:
 N° HISTORIA

FECHA:

PROTOCOLO LECHE

<u>HISTAMINA</u>	<u>SOL. SALINA</u>
<u>CASEINA</u>	
<u>BETA- LACTOGLOBULINA</u>	
<u>ALFA-LACTOGLOBULINA</u>	
<u>LECHE DE VACA</u>	
<u>LECHE DE CABRA</u>	

192

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Anexo 2: Modelo de recogida de datos: Test de provocación oral

FECHA:

ESTUDIO DE ALIMENTOS

SEXO:

EDAD:

PESO:

ALIMENTO: _____ IgE específi:

Pruebas Cutáneas:

P-P (FRESCO)	P-P (COCIDO)	HISTAMINA	S. SALINO

RUBBING- TEST

HORA	CANTIDAD (gr)	RESULTADO	OBSERVACIONES

OBSERVACIONES:

MEDICO

ENFERMERA

193

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Anexo 3: Modelo de consentimiento informado: Estudio de alergia a alimentos.



ETIQUETA					
Nº Historia Clínica _____					
APELLIDO1 _____		APELLIDO2 _____		NOMBRE _____	
NSS _____	Tít. _____	DNI _____	F.Nacimiento _____	Edad _____	Sexo _____
Dirección _____			Tf. _____		
SERVICIO _____			HABITACION _____		

HOSPITAL UNIVERSITARIO
 NTRA. SRA. DE CANDELARIA
 Carretera del Rosario, 145
 Teléfono 922 60 20 00
 38010 Santa Cruz de Tenerife.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
SERVICIO de ALERGIA
ESTUDIO DE ALERGLA A ALIMENTOS

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento médico al que va a ser sometido y los riesgos y complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir. Este documento intenta explicar estas cuestiones. Léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO

Naturaleza de la intervención

- El estudio de alergia a alimento consistirá en la realización de historia clínica, pruebas cutáneas y/o de exposición-provocación, además de los estudios de laboratorio, con extracción de sangre, que precise.
- La prueba de exposición – provocación consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento, para confirmar que no se producen los síntomas que el paciente atribuye a la ingesta del mismo.
- Una vez finalizado el estudio, la tolerancia a un determinado alimento, no descarta que, en un futuro más o menos lejano, usted pueda sensibilizarse-ser alérgico a este u otros alimentos

RIESGOS Y POSIBLES COMPLICACIONES

- Estas pruebas no están libres de riesgo. Aunque pueden aparecer complicaciones, son en su mayoría leves (urticaria, hinchazón, picores). Excepcionalmente pueden ser graves (anafilaxia) hasta el punto de comprometer la vida.
- El procedimiento se realizará con el equipo técnico y personal sanitario especializado en el mismo, estando protegido con la asistencia médica y sanitaria adecuada.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

- La única alternativa existente es continua con una evitación estricta de la ingesta o contacto con el alimento, así como de otros alimentos que puedan contenerlo o estar relacionados
- En caso de no aceptar el estudio, se me deberá suspender el alimento sospechoso y aquellos que puedan tener relación.

RIESGOS PERSONALIZADOS

_____	_____
_____	_____

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

Identificador del documento: 3494843 Código de verificación: j2Y+EjVE

Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

DECLARACIONES Y FIRMAS
 CAPÍTULO IV. Ley 41/2002, de 14 de noviembre

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
 en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO:
 Que el/la Doctor/a D./Dña. _____ me ha informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
 He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
 También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
 Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del procedimiento.
 Y en tales condiciones **CONSENSO** que se me realice el procedimiento _____
(Nombre del procedimiento)

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2 ____

Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal,
familiar o allegado (*)

Nº colegiado _____

DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Después de haber sido informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi **DENEGACION DEL CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal,
Familiar, allegado o Testigo (*)

Nº colegiado _____

REVOCAION

D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
 en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha _____, y no deseo proseguir el citado procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2 ____.



Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal,
familiar o allegado (*)

Nº colegiado _____

* Representante legal en los casos contemplados en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

Anexo 4: Modelo de consentimiento informado: Desensibilización a alimentos

 <p>Servicio Canario de la Salud HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA</p>	SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGÍA DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	 <p>Gobierno de Canarias</p>
	Desensibilización a LECHE	

ETIQUETA					
Nº Historia Clínica _____					
APELLIDO1 _____		APELLIDO2 _____		NOMBRE _____	
NSS _____	Tít. _____	DNI _____	F.Nacimiento _____	Edad _____	Sexo _____
Dirección _____				Tlf. _____	
SERVICIO _____			HABITACION _____		

CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO

¿Qué es?
 Los pacientes alérgicos a alimentos deben evitar la ingesta o cualquier contacto con ese alimento. También la de otros alimentos de similar composición u origen. Sin embargo para algunos pacientes, como es su caso, la evitación estricta a leche es muy dificultosa. Aunque en algunos pacientes la sensibilización-alergia desaparece con el tiempo, lo que permite tolerarlo, **este no parece ser su caso**, añadiéndose la gravedad de las reacciones padecidas. Dadas las dificultades para un control adecuado de su alergia a la leche y la gravedad de las reacciones, son necesarios otros procedimientos terapéuticos que puedan favorecer su tolerancia. En su caso una **DESENSIBILIZACIÓN**

¿Para qué sirve?
 Su finalidad es inducir un estado de tolerancia inmunológica y favorecer con ello que no presente reacciones o, sean menos graves, cuando ingiera o tenga contacto con ese alimento.

¿Cómo se realiza?
 La desensibilización a alimentos consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento al que el paciente es alérgico, **en su caso leche**



RIESGOS, POSIBLES COMPLICACIONES Y CONTRAINDICACIONES
 Debe usted saber que en ocasiones no puede obtenerse un resultado favorable, porque durante la desensibilización se producen reacciones graves o, la respuesta inmune del paciente no es la esperada. Este procedimiento no está libre de riesgo. En ocasiones pueden presentarse complicaciones que, aunque generalmente son leves (urticaria, hinchazón...), excepcionalmente pueden ser graves (asma, anafilaxia...), hasta el punto de comprometer la vida. El procedimiento se realizará con el equipo técnico y personal sanitario especializado en la misma, estando protegido continuamente con la asistencia médica y sanitaria adecuada.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO
 La única alternativa existente en la actualidad es continuar con una evitación estricta de la ingesta o contacto con leche u otros alimentos que puedan contenerla

RIESGOS PERSONALIZADOS Y PROFESIONALES
 Otros riesgos o complicaciones que podrían aparecer, dada su situación clínica y sus circunstancias personales son: de obtenerse un resultado favorable deberá continuar recibiendo leche habitualmente para mantener la tolerancia inmunológica adquirida _____



INFORMACIÓN DE SU INTERÉS
 Usted tiene derecho a conocer el procedimiento médico al que va a ser sometido y los riesgos y complicaciones más frecuentes que pueden ocurrir. En su actual estado clínico, los beneficios derivados de la realización de esta prueba superan los posibles riesgos. Por este motivo se le indica la conveniencia de que le sea practicada. Si aparecieran complicaciones, el personal médico y de enfermería que le atiende está capacitado y dispone de los medios para tratar de resolverlas. **Por la naturaleza del procedimiento es posible se requiera un contacto con el paciente/familiar fuera de el horario habitual o, la remisión de alguna imagen/foto de posibles reacciones que se presenten.**
 La inclusión en el programa de desensibilización a alimentos implica la comunicación entre usted y el alergólogo responsable del procedimiento a través de un móvil propiedad del SCS, lo que supone un tratamiento de sus datos de Historia Clínica por un canal no habitual.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02

 Servicio Canario de la Salud HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CADEJALARA	SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGIA DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	 Gobierno de Canarias Fecha: 13/11/06 Rev: 00
	Desensibilización a LECHE	

Para incluirle en el programa, es necesario que comprenda y consienta que sus datos se tratarán, además de con el programa informático de Historia Clínica del SCS, a través de un teléfono móvil (conversaciones de voz y de whatsapp). Para su información, se aplicarán medidas de seguridad adicionales para garantizar la confidencialidad de sus datos. Por tanto, es necesario que usted otorgue su consentimiento para este tratamiento de sus datos. .

Por favor, lea atentamente este documento y consulte con su médico las dudas y aclaraciones que se le planteen.

 Servicio Canario de la Salud HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CADEJALARA	SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGIA DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	 Gobierno de Canarias Fecha: 13/11/06 Rev: 00
	Desensibilización a LECHE	

DECLARACIONES Y FIRMAS
 CAPÍTULO IV. Ley 41/2002, de 14 de noviembre

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____
(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)
 en calidad de _____ de _____
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO:
 Que el/la Doctor/a D./Dña. _____ me ha informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
 He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
 También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.
 Y en tales condiciones **CONSIENTO** que se me realice el procedimiento _____
(Nombre del procedimiento)

En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2____

**Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal,
 familiar o allegado (*)**

Nº colegiado _____

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02



SERVICIO/UNIDAD DE ALERGOLOGIA
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
Desensibilización a LECHE

 Gobierno de Canarias Fecha: 13/11/06 Rev: 00

DENEGACION DEL CONSENTIMIENTO
Después de haber sido informado de la naturaleza y los riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.
Firma del médico Firma del paciente o Firma del representante legal, Familiar, allegado o Testigo (*)
Nº colegiado _____

REVOCACION
D./Dña. _____ de ____ años de edad, y D.N.I. _____ <small>(Nombre y dos apellidos del paciente, representante legal, familiar o allegado)</small>
en calidad de _____ de _____ <small>(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)</small>
REVOCO el consentimiento prestado en fecha _____, y no deseo proseguir el citado procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.
En Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2 _____.
Firma del paciente Firma del representante legal, familiar o allegado (*)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 3494843	Código de verificación: j2Y+EjVE
Firmado por: GUACIMARA LUCIA HERNANDEZ SANTANA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 08/06/2021 19:45:37
Arturo Hardisson de la Torre UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:21:39
Fernando Alberto de la Torre Morín UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	08/06/2021 20:25:03
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	06/07/2021 09:54:02