



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2024-2025

Trabajo de Fin de Grado

IMPACTO CLÍNICO Y SOCIAL DE
LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE
LA LECHE DE VACA,
DIAGNÓSTICO; INMUNOTERAPIA
ORAL Y CALIDAD DE VIDA.
Revisión sistemática.

Rebeca Cubillo Misas

Tutora: Eva María Sobas Abad

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no solo representa el cierre de una etapa académica, sino que refleja una parte de mi historia. No es fácil convivir con una alergia que me acompaña día a día, y que, a pesar de intentarlo, no he conseguido superar con la desensibilización.

Pese a todo, nunca estuve sola, gracias a mis padres por su dedicación y cuidado. De ellos, he aprendido a seguir adelante incluso cuando las cosas no salen como uno espera. Sin vosotros no habría llegado hasta aquí. Espero que os sintáis tan orgullosos de ser mis padres como yo lo estoy de ser vuestra hija.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La alergia a la proteína de leche de vaca (aplv) es una de las alergias alimentarias más comunes, cuya prevalencia está en aumento. El tratamiento supone la eliminación estricta del alérgeno, pero avances en investigación han demostrado una alternativa para la alergia mediada por IgE, la inmunoterapia oral (ITO).

OBJETIVOS: Analizar la eficacia y el impacto de la ITO como tratamiento para la APLV comparando la seguridad frente a la dieta de eliminación estricta.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión sistemática realizada mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos, PubMed, Cochrane Library, Scielo y Dialnet con la aplicación de diferentes filtros (idioma, tiempo de publicación, muestra de estudio...) para la selección de artículos.

RESULTADOS: 8 artículos seleccionados para dar respuesta a los objetivos planteados, incluyendo una revisión sistemática y ensayos clínicos aleatorizados.

DISCUSIÓN: Mediante el análisis de los diferentes estudios se ha establecido una comparación entre la ITO y la dieta de eliminación estricta valorando la seguridad de ambos tratamientos en relación con la aparición de reacciones adversas. Además, se ha analizado el impacto en la calidad de vida y el papel de enfermería en la APLV.

CONCLUSIONES: La ITO ha demostrado ser eficaz en el alcance de tolerancia inmunológica, pero con mayor frecuencia de reacciones adversas en comparación con la dieta estricta. Esta alternativa terapéutica tiene beneficios en el impacto de la calidad de vida destacando que el papel de enfermería es esencial en la detección temprana, la educación para la salud y el acompañamiento emocional de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: alergia a la proteína de leche de vaca, inmunoterapia oral, desensibilización, tolerancia y adrenalina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cow's milk protein allergy (CMPA) is one of the most common food allergies with increasing prevalence. Treatment involves strict elimination of the allergen, but advances in research have demonstrated an alternative for IgE-mediated allergy, oral immunotherapy (OIT).

OBJETIVES: To analyse the efficacy and impact of OIT as a treatment for CMPA by comparing safety versus strict elimination diet.

MATERIAL A METHODS: Systematic review carried out by searching the following databases, PubMed, Cochrane Library, Scielo and Dialnet with the application of different filters (language, time of publication, study sample...) for the selection of articles.

RESULTS: 8 articles were selected to respond to the objectives, including a systematic review and randomised clinical trials.

DISCUSSION: Through the analysis of the different studies, a comparison between OIT and the strict elimination diet has been established, assessing the safety of both treatments in relation to the occurrence of adverse reactions. In addition, the impact on quality of life and the role of nursing in CMPA have been analysed.

CONCLUSIONS OIT has been shown to be effective in achieving immunological tolerance, but with a higher frequency of adverse reactions compared to strict diet. This therapeutic alternative has benefits in the impact on the quality of life of patients.

KEY WORDS: cow's milk protein allergy, oral immunotherapy, desensitisation, tolerance and adrenaline.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN.....	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	20
IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	25
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Esquema PICOT.....	7
Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.	10
Tabla 3. Análisis DAFO.	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reacción alérgica durante desensibilización.	2
Figura 2. Reacción alérgica, urticaria en carrillo.....	3
Figura 3. Prueba "prick test" positiva APLV.	3
Figura 4. Resultado positivo APLV análisis de sangre.	3
Figura 5. Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.....	9
Figura 6. Administración autoinyectable de adrenalina.....	26

ABREVIATURAS

APLV: alergia a la proteína de leche de vaca.

IgE: inmunoglobulina E.

ITO: inmunoterapia oral.

IM: intramuscular.

INTRODUCCIÓN

Una de las alergias alimentarias más comunes es la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), principalmente en los primeros años de vida; cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. Una alergia alimentaria se trata de una reacción anormal del sistema inmunitario frente a un alimento mediante una respuesta de hipersensibilidad. Además, algunos de los alérgenos más comunes son las proteínas del huevo, frutos secos, soja, el pescado y marisco (1).

Los alérgenos de la leche de vaca son, por un lado, las proteínas solubles (proteínas del suero), que representan un 20% del total, donde encontramos α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, inmunoglobulinas y albúmina sérica. Por otro lado, con un 80%, están las proteínas insolubles conocidas como caseínas; clasificadas en 4 subtipos (α S1-caseína, α S2-caseína, β -caseína, κ -caseína).

La mayor parte de los pacientes alérgicos manifiestan sensibilidad frente a las caseínas, α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina (2).

La alergia puede clasificarse en distintos tipos según el mecanismo inmunológico. En primer lugar, mediadas por la inmunoglobulina E; la IgE es un anticuerpo generado por el sistema inmunológico como respuesta para proteger al cuerpo, en este caso, de un alérgeno que es considerado como una “amenaza”. En posteriores exposiciones, la IgE libera histamina, la cual desencadena la sintomatología.

En segundo lugar, no mediadas por IgE (intervienen otros procesos celulares y/o mecanismos inflamatorios, que involucran eosinófilos o linfocitos T) y, por último, mixtas (con intervención de la IgE + células T) (2).

La principal diferencia persiste en la velocidad de aparición de la sintomatología y la clínica: las mediadas por IgE tienen una aparición inmediata tras la exposición al alérgeno y predominan las reacciones cutáneas y respiratorias; por otro lado, las no mediadas por IgE aparecen más tarde y asociadas con mayor predominio a sintomatología digestiva, por ejemplo, enteropatía, síndrome de enterocolitis o proctocolitis. Dentro de las mixtas podemos encontrar dermatitis atópica y esofagitis o reflujo gastroesofágico (3).

Por otro lado, podemos encontrarnos con reacciones no mediadas por el sistema inmunológico, como es la intolerancia a la lactosa, debida a un problema digestivo cuya causa es la deficiencia o ausencia de la enzima lactasa en el intestino delgado. Esta enzima es la encargada de digerir la lactosa que es el azúcar de la leche.

La intolerancia a la lactosa origina principalmente manifestaciones clínicas en el tracto gastrointestinal, sintomatología similar a la aplv no mediada por IgE; por ello, es importante tener en cuenta este diagnóstico diferencial (4).

La sintomatología de aparición rápida en las reacciones mediadas por IgE puede incluir urticaria o ronchas, picazón o parestesia alrededor de la boca o los labios, tos o disnea y/o angioedema (inflamación de labios, lengua o garganta).

Si la ingesta del alérgeno es mayor o existe mayor hipersensibilidad, se puede desencadenar una reacción alérgica generalizada que puede llegar a ser mortal, la anafilaxia. La anafilaxia se considera shock anafiláctico en el momento que hay afectación cardiovascular con una disminución de la presión arterial. Esta condición supone una emergencia, cuyo tratamiento consiste en la administración de epinefrina (adrenalina).

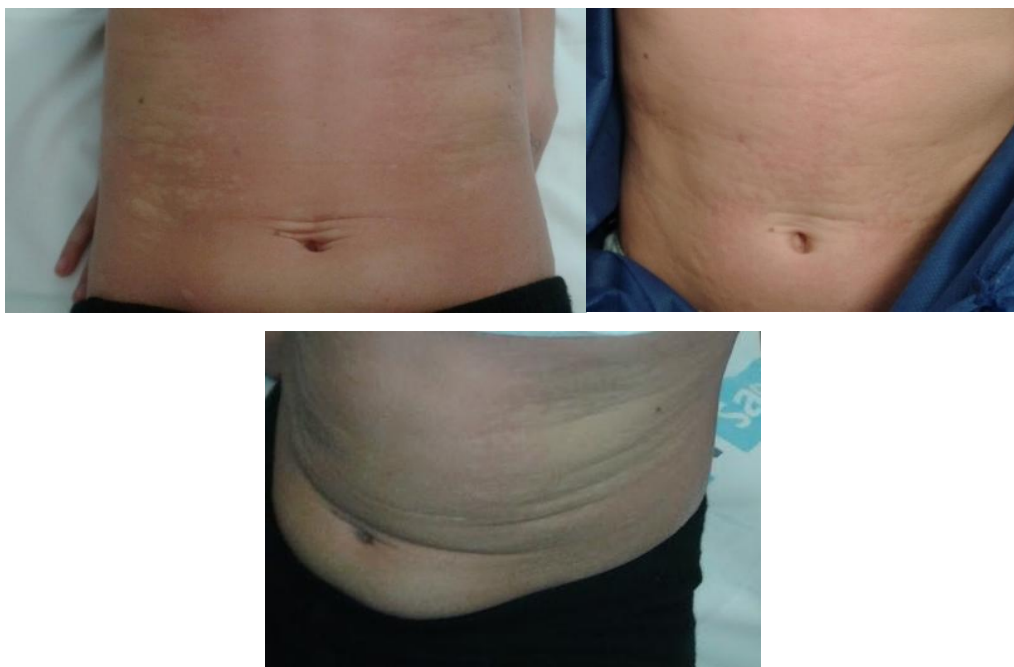


Figura 1. Reacción alérgica durante desensibilización. Ronchas en zona abdominal. Fotografía personal, con consentimiento informado (anexo I).



Figura 2. Reacción alérgica, urticaria en carrillo. Fotografía personal, con consentimiento informado.

Dentro de la sintomatología de aparición lenta, principalmente aparecen diarreas, hematoquecia (expulsión de sangre por el recto), calambres abdominales y/o cólicos (5).

El diagnóstico se establece a través del estudio detallado de la historia clínica con una valoración del episodio ocurrido para realizar una anamnesis completa. Se tiene en cuenta la sintomatología y la velocidad de aparición según ingesta para establecer un diagnóstico diferencial. Posteriormente, se eliminará el alimento de la dieta para observar si existe mejoría en la sintomatología, siendo esta fase clave para el diagnóstico final.

A continuación, se realizarán diversas pruebas: prueba cutánea por punción, “*prick test*”, y prueba de IgE sérica específica mediante un análisis de sangre. Estas dos pruebas permiten determinar la sensibilidad alérgica en alergias mediadas por IgE, lo cual no establecerá un resultado positivo en las no mediadas por la inmunoglobulina E. En las no mediadas por IgE, el diagnóstico es principalmente clínico y se confirmará en la prueba de provocación mediante el estudio de la sintomatología (6).



Figura 3. Prueba “prick test” positiva APLV. Fotografía personal, con consentimiento informado.

Valores de referencia:		
Nivel Moderado:	0.70 - 3.50 kU/L	
Nivel Elevado:	3.50 - 52.5 kU/L	
Nivel Muy Elevado:	>52.5 kU/L	
Caseína (Leche de vaca) (IgE; f78)	24.7	kU/L
Alfa-lactoalbúmina (Vaca) (IgE; f76)	3	kU/L
Beta-lactoglobulina (Vaca) (IgE; f77)	2.11	kU/L

Figura 4. Resultado positivo APLV análisis de sangre. Datos personales, con consentimiento informado.

Una vez realizadas las pruebas comentadas anteriormente, se lleva a cabo la provocación oral, considerada como “patrón oro” para confirmar la existencia de APLV. Esta prueba permite determinar el mecanismo alérgico según sintomatología y guiar en el tratamiento más adecuado. La provocación oral consiste en la exposición frente al alérgeno en un medio hospitalario con los recursos necesarios para atender complicaciones clínicas (7).

Una vez establecido un diagnóstico final, el tratamiento definitivo para todas las alergias alimentarias se basa en la eliminación estricta, en este caso, de las proteínas de la leche de vaca de la dieta. La eliminación estricta va a evitar las reacciones clínicas asociadas a la ingesta del alérgeno. Esta restricción supone una complicación debido a la necesidad de vigilancia y supervisión de los alimentos y la existencia de trazas y contaminación cruzada.

Es fundamental la educación para la salud ofrecida por parte del personal de enfermería, no solo al paciente y/o cuidadores de este, padres o familiares, sino que también al círculo social que rodea al paciente alérgico, así como al entorno escolar, para asegurar el bienestar, prevenir reacciones alérgicas y saber cómo actuar en caso de una reacción alérgica.

Así mismo, avances en el tratamiento han demostrado una alternativa curativa en la alergia mediada por IgE: la inmunoterapia oral (ITO). Se trata de un tratamiento progresivo de administración de dosis del alérgeno en aumento con un periodo inicial de inducción y un periodo de mantenimiento. Ambas fases con administración vía oral del alérgeno. El mecanismo inmunológico induce la reducción en la activación de mastocitos y basófilos, la disminución de los niveles de IgE y el aumento de IgG4, activación de las células T reguladores específicas e inhibición de la respuesta Th2.

La inmunoterapia oral permite incrementar la cantidad de alimento tolerado, reducir el riesgo de síntomas clínicos asociados a su exposición y conseguir en primer lugar la desensibilización y con el tiempo la tolerancia (8).

La desensibilización es reversible, con ella se consigue reducir la reactividad clínica tras la exposición gradual y en aumento frente al alérgeno, pero puede desaparecer si finaliza la ingestión de forma regular del mismo. Sin embargo, la tolerancia se considera

permanente; el paciente logra, sin reactividad clínica, introducir en la dieta una dosis equivalente a una ración del alimento, sin la necesidad de ingerirlo de forma regular.

Cuando el paciente no consigue alcanzar la dosis equivalente a una ración, pero sí aumenta la tolerancia frente a la dosis inicial, se considera desensibilización parcial. En esta situación, el tratamiento se mantiene debido a que ayuda a prevenir reacciones adversas a la ingestión de pequeñas cantidades del alérgeno, lo cual permite continuar con el proceso de desensibilización (8,9).

Pero la importancia de esta patología no solo radica en el conocimiento clínico de su desarrollo, sino que no podemos olvidarnos de la repercusión en cada una de las esferas de la vida de estas personas, desde la implicación física hasta la emocional, social y económica.

La calidad de vida de un paciente alérgico puede verse afectada por las restricciones alimentarias, que se convierten en un factor estresante debido a los riesgos nutricionales y/o problemas del crecimiento por déficits asociados a la dieta restrictiva, por ejemplo, deficiencia de calcio o aporte insuficiente de calorías. Estos riesgos tienen especial importancia en los pacientes lactantes.

Además de esto, es esencial tener en cuenta el impacto emocional de la aplv, desencadenado en la preocupación y ansiedad constante de exposición accidental frente al alérgeno, la cual conlleva manifestaciones clínicas que pueden perjudicar gravemente la salud de la persona. Impacto tanto en el paciente como en el entorno familiar, siendo especialmente angustiante en aquellos pacientes más pequeños, niños y lactantes, agravado por el desconocimiento clínico.

Por otro lado, tenemos la parte económica: los productos especiales libres de proteínas de la leche de vaca tienen un coste mayor al resto de productos del mercado.

Y, por último, el impacto social y las limitaciones que conlleva en ciertas ocasiones ser aplv, como, por ejemplo, el sentimiento de exclusión en actividades que implican la alimentación (comer fuera de casa, asistir a cumpleaños o celebraciones) asociada al riesgo de experimentar reacciones cutáneas por contacto. Además, incluyendo la incomodidad por falta de conocimiento de la población, que no muestra comprensión sobre las restricciones alimentarias ni sobre la gravedad de las posibles complicaciones.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de aplv ha aumentado durante los últimos años; se desconoce el dato real a consecuencia de los diferentes criterios diagnósticos, pero se estima que entre un 2% y un 5% de la población presenta aplv en los primeros meses de vida, debido a ser estas proteínas de las primeras introducidas. Esta prevalencia disminuye en la edad adulta de forma progresiva (10–12).

Padecer este diagnóstico médico supone un impacto clínico y social representativo en la calidad de vida de los pacientes. Siendo importante resaltar que la aparición de la aplv se da principalmente en lactantes, etapa fundamental para el desarrollo saludable.

En este contexto, establecer un diagnóstico temprano permite implementar estrategias de manejo más efectivas, minimizando las complicaciones y favoreciendo el pronóstico, optimizando así la calidad de vida de los pacientes.

Así mismo, evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia oral fomenta el establecimiento de protocolos más personalizados, promoviendo el alcance de la tolerancia y disminuyendo la reactividad clínica frente a la exposición con el alérgeno.

El rol de enfermería en este proceso es esencial, destacando una de las funciones enfermeras, la educación sanitaria, formando a padres y familias, lo cual ayuda a prevenir exposiciones accidentales.

De igual forma, por parte de enfermería se realiza el seguimiento en el tratamiento, teniendo la capacidad para actuar y gestionar situaciones de emergencia.

No podemos olvidarnos de los cuidados enfermeros proporcionados para atender las necesidades emocionales que promueven la aceptación y potencian la capacidad de manejo de situaciones complicadas, todo ello, impulsando la calidad de vida.

A consecuencia del aumento de la prevalencia, este proyecto pretende evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia oral como tratamiento alternativo frente a esta alergia para alcanzar la tolerancia.

Además, esta revisión sistemática surge para concienciar sobre la importancia del conocimiento poblacional frente a la aplv, esencial para lograr un diagnóstico temprano,

un manejo adecuado de la sintomatología y una prevención de las complicaciones que suponen un peligro para aquellas personas que lo sufren.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La inmunoterapia oral permite reducir la incidencia de reacciones alérgicas y alcanzar la tolerancia de forma segura en pacientes alérgicos a la proteína de la leche de vaca?

Tabla 1. Esquema PICOT.

P (POBLACIÓN)	Alérgicos a la proteína de la leche de vaca
I (INTERVENCIÓN)	Inmunoterapia oral como tratamiento para la alergia alimentaria a la leche de vaca.
C (COMPARACIÓN)	Dieta de eliminación estricta de leche.
O (RESULTADOS)	Reducción de la incidencia de reacciones alérgicas y desensibilización completa segura frente a las proteínas de la leche de vaca.
T (TIEMPO)	Estudio realizado desde diciembre hasta abril.

Fuente: Elaboración propia.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar la eficacia y el impacto de la inmunoterapia oral como tratamiento para la alergia a la proteína de la leche de vaca.

Objetivos específicos

- Comparar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia oral frente a la dieta de eliminación estricta en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca, evaluando la aparición de reacciones adversas.
- Analizar el impacto clínico y social en la calidad de vida de los pacientes alérgicos.
- Determinar la importancia del papel de enfermería en la educación sanitaria y el apoyo emocional a los pacientes y su entorno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Revisión Sistemática.

Estrategia de búsqueda: para la realización de esta revisión sistemática se ha establecido una búsqueda de artículos científicos publicados en las siguientes bases de datos, PubMed, Cochrane Library, Scielo, Dialnet y Scopus.

Descriptores, operadores booleanos y filtros:

Los descriptores empleados han sido: “milk protein allergy”, “oral immunotherapy”, “IgE mediated”, “non IgE”, “efficacy of oral immunotherapy in milk allergy”, “alergia a la leche de vaca e inmunoterapia oral” y “alergia a la leche de vaca”. Los operadores booleanos utilizados han sido “AND” y “NOT”. Se han incluido artículos tanto en español como en inglés, publicados en los últimos 10 años, que permiten la lectura completa del artículo y sean realizados en humanos.

Estrategia de selección. Criterios de inclusión y exclusión.

Se han incluido los artículos que hacen referencia únicamente a la inmunoterapia oral frente a la alergia a la proteína de la leche de vaca, excluyendo en consecuencia aquellos artículos cuya inmunoterapia oral se utiliza como tratamiento para otras alergias, como son el maní o la proteína de huevo.

Se han excluido aquellos artículos cuya inmunoterapia oral se realice por segunda vez con un fracaso previo y los estudios que relacionan la inmunoterapia oral con el tratamiento de omalizumab, anticuerpo monoclonal que modula la respuesta inmune, y estudios de otras inmunoterapias sublingual, subcutánea y epicutánea.

Material utilizado:

Para la realización de esta revisión sistemática se ha utilizado como gestor bibliográfico Mendeley (13).

Herramientas para la evaluación de la evidencia.

Las herramientas de evaluación utilizadas son los niveles de evidencia y grados de recomendación de Joanna Briggs Institute (JBI) y la declaración del método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (14–16).

RESULTADOS

En el proceso de búsqueda inicial, el número total de artículos encontrados fue 7.728. Tras realizar el cribado por título y resumen, eliminar los artículos duplicados y aplicar los filtros comentados anteriormente, se seleccionaron un total de 50 artículos.

De estos artículos, excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión, se seleccionaron 25 para realizar su lectura completa y determinar su elegibilidad. Finalmente, se incluyeron un total de 8 artículos para realizar la revisión sistemática; 17 artículos fueron excluidos una vez realizada la lectura completa.

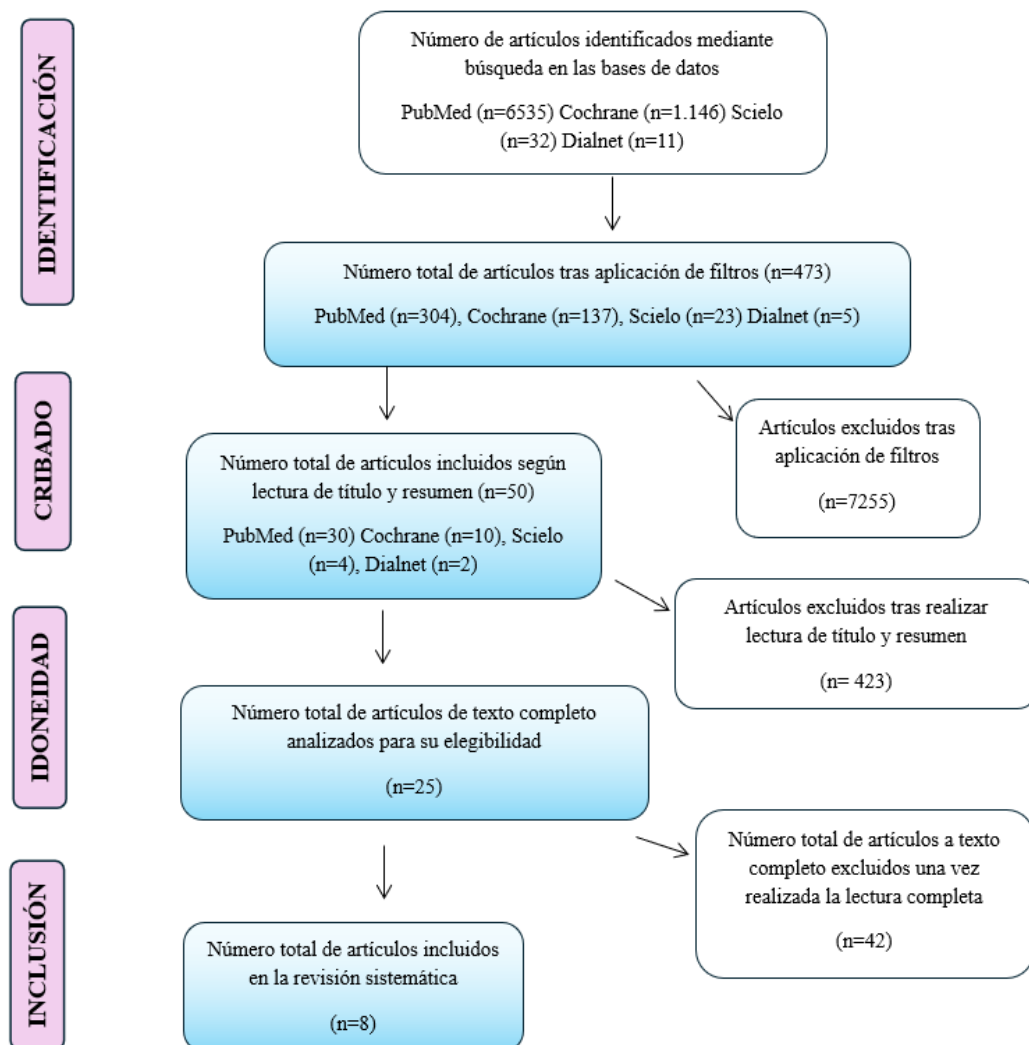


Figura 5. Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática siguiendo el método PRISMA.

Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

AUTOR PRINCIPAL, AÑO	DISEÑO DEL ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	N E	G R
Mayu Maeda, 2020	Ensayo clínico aleatorizado	28 sujetos (3-12 años) asignados aleatoriamente, 14 al grupo tratamiento que recibe ITO durante 1 año y 14 grupo control que mantiene restricción total durante 1 año. Posteriormente, ambos se someten a una prueba de provocación oral de 100 ml.	Evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia oral en niños con alergia grave a la leche de vaca.	El grupo tratamiento obtuvo tasas más altas de provocación oral negativa y de disminución del nivel de IgE en comparación con el grupo control. El grupo control no precisó de adrenalina frente a 6/14 sujetos del grupo tratamiento que si (2 sujetos abandonaron por el mantenimiento de la sintomatología durante la ingestión de los mismos volúmenes).	El efecto de la inmunoterapia oral fue del 50% pero los efectos adversos no fueron insignificantes. Esto sugiere que se requiere más investigación para la estandarización de la ITO, priorizando la seguridad.	1	A
Jennifer Dantzer, 2021	Ensayo de fase 2 aleatorizado	30 sujetos de entre 3 y 18 años sometidos aleatoriamente a un grupo para recibir inmunoterapia oral con leche horneada y a un grupo placebo.	Evaluar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia oral con leche horneada en niños alérgicos, evaluando a su vez la calidad de vida.	11 de los 15 sujetos del grupo tratamiento alcanzó una tolerancia de 4044 mg de proteína de leche horneada, con más del 95% de las reacciones leves. Con relación a la calidad de vida, únicamente se detectaron mejoras en el impacto emocional en los sujetos del grupo placebo.	La inmunoterapia con leche horneada fue bien tolerada induciendo así un significativo nivel de tolerancia tras 12 meses de tratamiento.	1	A

Lujing Tang, Yu Yu, 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Análisis de 11 estudios, ensayos controlados aleatorizados, un total de 469 sujetos (242 ITO y 227 grupo control).	Evaluar la seguridad y la eficacia clínica de la ITO en el tratamiento de niños alérgicos a la leche de vaca mediada por IgE en comparación con la evitación.	Este análisis muestra que $\frac{3}{4}$ del grupo tratamiento alcanzó la desensibilización completa (176 de 242 en ITO) en comparación con 49 del grupo control. Únicamente 6 pacientes presentaron eventos graves, los eventos adversos leves fueron más comunes pero el uso de epinefrina fue más frecuente en el grupo ITO.	La ITO permite la desensibilización especialmente en aquellos sujetos mayores de 3 años, causando efectos adversos siendo estos, de leves a moderados.	1	A
Elisa Benelli, Andre Trombetta, Laura Badina, 2022	Revisión retrospectiva	Revisión de las historias clínicas de los pacientes con aplv, 131, 54 mujeres y 77 hombres. Realizando una clasificación en dos categorías según la dosis máxima de leche ingerida, en primer lugar, durante la fase de urgencias y en segundo lugar durante el mantenimiento de la ITO en domicilio.	Evaluar los factores de riesgo para suspender la inmunoterapia oral en niños con alergia persistente a la leche de vaca.	Las reacciones alérgicas como factor predictivo, en la fase de urgencias el 19,1% tuvo reacciones leves mientras que hubo un total de 263 reacciones sistémicas (2 por paciente de media), 7 pacientes suspendieron la inmunoterapia por repetidas reacciones durante esta fase. En la fase domiciliaria el 92,7% (12,5% atención en urgencias, 1 paciente ingresó en cuidados intensivos) experimentó al menos 1 reacción, a consecuencia de las reacciones el 22,9% interrumpió el tratamiento, pero el 43,3% logró una dieta sin restricciones.	Los factores mostrados en este estudio que predicen un mal resultado de la ITO son ser dado de alta después de la fase hospitalaria con una dosis menor de 10 ml tras un episodio de urgencia durante ese periodo, presentar reacciones alérgicas acompañadas de sibilancias, precisar de la administración de epinefrina IM (adrenalina) y llevar a cabo el tratamiento con una edad superior a 10 años.	3	B
Chisato Inuo, 2018	Ensayo clínico aleatorizado	20 niños, con antecedentes de sintomatología sistémica frente a la ingesta de proteína de leche de vaca y valores elevados de IgE. Dos grupos: 1- únicamente parcialmente hidrolizada y 2- extensamente/parcialmente hidrolizada.	Investigar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia oral con proteína de leche de vaca parcialmente hidrolizada en aplv.	La dosis más alta ingerida en la prueba de provocación sin reacción adversa fue significativamente mayor en el grupo de proteína parcialmente hidrolizada en la primera fase. No hubo reacciones sistémicas graves y los niveles de IgE disminuyeron entre el inicio y el final en el segundo grupo ya que la introducción de proteína fue gradual, las primeras 8 semanas extensamente hidrolizada y las 8 posteriores parcialmente hidrolizada.	La tolerancia oral podría mejorar de forma segura mediante el uso de la proteína parcialmente hidrolizada frente al uso de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada.	1	A

Rita Nocerino . Dra Laura Carucci, 2021	Estudio de cohorte prospectivo.	Se incluyeron 365 sujetos, 73 por cohorte de fórmula. Lactantes no amamantados (1 a 12 meses de edad), diagnosticados de APLV con una dieta estricta de eliminación de las proteínas de la leche de vaca que recibían una fórmula sustitutiva.	Comparar el impacto de las fórmulas en la manifestación de reacciones atópicas (eccema/urticaria) y en el tiempo de adquisición de tolerancia a los 36 meses.	La tasa de manifestaciones atópicas en la cohorte de EHFC+ LGG fue de 0,22 y la incidencia de alcance de tolerancia a los 36 meses fue del 0.81. La EHFC + LGG presenta una modulación positiva en la microbiota intestinal, aumentando las cepas bacterianas involucradas en la inducción de tolerancia inmunitaria en alérgicos a la leche.	Una menor incidencia de manifestaciones atópicas y una mayor tasa de tolerancia asociada al uso de la fórmula extensamente hidrolizada con el probiótico L.rhamnosus GG (EHCF LGG) para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca.	2	B
Fran E van Boven, 2023	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	18 niños con APLV diagnosticada y con tolerancia asintomática del producto iAGE.	Investigar la seguridad e inducción de tolerancia de una nueva proteína de leche de vaca calentada, iAGE (producto proteico de leche de vaca calentado y glicosilado estandarizado).	Tras la introducción del producto iAGE, una porción significativa de los niños diagnosticados de aplv alcanzó con éxito la introducción esquematizada de la leche de vaca. Las reacciones adversas fueron insignificantes en relación con el uso de este producto.	Se observó que este producto en polvo de proteína de leche calentada es seguro para el tratamiento diario con ITO en niños con APLV, pero no se observaron beneficios en la inducción de tolerancia.	1	A
Luca Delli Colli, 2021	Estudio observacional descriptivo.	37 pacientes, edad media 14 años.	Evaluar las reacciones adversas y anafilácticas durante la ITO.	704 reacciones adversas, de estas, 185 reacciones anafilácticas 55% leves 44% moderadas y 0-5% graves.	La mayor parte de las reacciones fueron leves y moderadas, desarrollándose principalmente en la fase de intensificación.	4	B

Fuente: elaboración propia.

NE: nivel de evidencia. GR: grado de recomendación.

ARTÍCULO 1: “Efecto de la inmunoterapia oral en niños con alergia a la leche: el estudio ORIMA”(17).

En este estudio, mediante dos grupos de pacientes asignados aleatoriamente a un grupo control (dieta restrictiva durante 1 año) y un grupo tratamiento (inmunoterapia oral durante 1 año), se observó que el 50% de los pacientes del grupo tratamiento (7 pacientes), habiendo presentado síntomas alérgicos durante la primera provocación oral, lograron un volumen objetivo de 100 ml de leche de vaca, continuando con este volumen a largo plazo en 7 de los 8 pacientes en los que se realizó un seguimiento a los 2 años, sin efectos adversos graves, lo cual sugiere un efecto persistente de la tolerancia alcanzada.

Este artículo nos lleva a establecer la siguiente conclusión, el grupo tratamiento presentó mayores tasas de provocación oral en comparación con el grupo control. Los niveles de IgE disminuyeron en el grupo tratamiento, pero no hubo cambios en los del grupo control. El grupo tratamiento manifestó mayores tasas de reacciones adversas, 6/14 pacientes requirieron uso de adrenalina en comparación con ninguno del grupo control (estos presentaron reacciones adversas leves 3/14).

La fortaleza de este estudio es que se realizó en pacientes con una alergia severa y el ensayo fue aleatorizado, pero como limitación, 1 año de tiempo puede no llegar a ser suficiente para alcanzar la tolerancia inmunológica, ya que no se ha determinado la duración adecuada de la ITO (17).

ARTÍCULO 2: “Eficacia y seguridad de la inmunoterapia oral con leche horneada en niño con alergia grave a la leche: un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”(18).

En este ensayo clínico aleatorizado se evalúa la eficacia mediante una prueba de provocación oral tras 12 meses de tratamiento, un grupo tratamiento y un grupo control, además de evaluar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes del estudio alérgicos a la proteína de la leche de vaca.

Se obtuvo que 14 de 15 sujetos del grupo tratamiento lograron finalmente tolerar 4000 mg de proteína de leche horneada, lo cual demuestra que la leche horneada indujo un

nivel significativo de sensibilidad tras 12 meses de tratamiento. Se continuó la evaluación después de un año y se informó la tolerancia tanto a la leche horneada como a la no horneada de estos pacientes, un total de 8g.

Comparar la seguridad de este estudio es complicado, ya que se difiere en la naturaleza de estos y en la muestra de pacientes, estableciendo un total de un 98% de reacciones leves y menos del 1% graves que requirieron el uso de adrenalina en 4 ocasiones. Se comunicaron efectos secundarios gastrointestinales leves, pero no precisaron tratamiento médico.

La recopilación de datos sobre la calidad de vida de los sujetos al inicio y a los 12 meses de tratamiento; se realizó mediante un cuestionario (FAQOL) con 4 dominios: ansiedad alimentaria, limitaciones sociales y dietéticas, impacto emocional y riesgo de ingestión accidental y evitación de alérgenos. Una puntuación mayor indica una menor calidad de vida con relación a la alergia. Este cuestionario se completó en todos los menores de 18 años, en los padres de estos niños, en los adolescentes y en los adultos.

En el cuestionario realizado a los niños se obtuvieron los siguientes resultados:

- Mejoría significativa en el grupo tratamiento.
- No hubo cambios en el grupo control.

Sin embargo, en el cuestionario realizado a los padres se obtuvo:

- En el grupo control, una mejoría en el impacto emocional, atribuido este resultado a la no aparición de eventos adversos.

Para los cuestionarios de adolescentes y de adultos no fue posible establecer una comparación de resultados debido al tamaño de la muestra (18).

ARTÍCULO 3: “Inmunoterapia oral para la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en niños: una revisión sistemática y un metaanálisis”(19).

El análisis de 11 estudios permite establecer la eficacia del tratamiento de la ITO para la alergia de la leche mediada por IgE. Estos ensayos clínicos aleatorizados muestran resultados de desensibilización con diversificación en los sujetos de cada estudio (estudio con pacientes con anafilaxia grave previa, estudios con pacientes con reacciones de cualquier grado de gravedad, otro incluyó menores de 3 años...).

Los estudios demuestran la alta tasa de desensibilización en el grupo tratamiento frente al grupo control; también se reportan casos de desensibilización parcial en el grupo tratamiento y en dos estudios se establece la falta de respuesta sostenida, siendo esta la capacidad de ingerir proteína de la leche de vaca sin reacciones adversas tras haber suspendido el tratamiento.

La mayoría de los efectos adversos analizados fueron de leves a moderados; solo 6 pacientes sufrieron una reacción grave (5 del grupo tratamiento y 1 del grupo control). El uso de epinefrina fue de un 13% en el grupo tratamiento y un 9,6% en el grupo control.

También se analizaron los cambios inmunológicos, los resultados encontrados fueron una disminución en los niveles de IgE y una elevación de los niveles de IgG4, lo cual indica que la regulación positiva de esta inmunoglobulina puede formar parte de un factor importante en el alcance de la tolerancia inmunológica.

El principal beneficio de la inmunoterapia oral es poder consumir de forma accidental una pequeña porción de producto lácteo sin reacciones adversas y únicamente un estudio piloto demostró que la ITO puede generar cambios de mejora en la calidad de vida, principalmente a nivel emocional y en relación con la ansiedad alimentaria y la limitación social y dietética (19).

ARTÍCULO 4: “Factores de riesgo para suspender la inmunoterapia oral en niños con alergia persistente a la leche de vaca”(20).

Una revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes alérgicos que permite investigar los factores de riesgo asociados con la interrupción de la ITO. Estos pacientes se sometieron inicialmente a una fase de urgencia hospitalaria y posteriormente a una fase de aumento gradual de la dosis en el domicilio, evaluando como resultado la dosis máxima de leche ingerida.

Recopilando datos de 131 sujetos sobre el inicio de los síntomas y la edad, los antecedentes, las reacciones adversas que han presentado los sujetos en el transcurso de la dieta de eliminación, el uso de adrenalina autoinyectable, las pruebas y los niveles de

alergia, los efectos adversos y la dosis máxima ingerida, se establecen los siguientes resultados:

- En la fase urgente hospitalaria, 25 (19%) pacientes presentaron reacciones leves y hubo un total de 263 reacciones sistémicas, con un promedio de 2 por paciente. En un 5% tuvo que ser suspendido el tratamiento por la continua repetición de reacciones alérgicas y un 29% comenzó la segunda fase, la domiciliaria, con una dosis menor a 10 ml.
- En la fase domiciliaria únicamente pudo realizarse el seguimiento de 104 pacientes; en un promedio de 22 meses, 45 sujetos seguían dieta sin restricciones, mientras que 29 continuaban con una dosis fija de leche y 30 interrumpieron la ITO debido a las reacciones adversas en el aumento de dosis. La dosis media fue de 107,02 ml y 19 pacientes lograron alcanzar la dosis máxima, 250 ml. En relación con las reacciones adversas, a excepción de 3 pacientes, el resto manifestó al menos una reacción, reacciones que incluían en su mayoría sibilancias (55,8%), urticaria generalizada (8,6%), disfonía/tos seca (2,8%), angioedema (2%). De estos pacientes, 13 acudieron a evaluación en urgencias y uno fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos.

Se relaciona el aumento de la edad con la disminución de la probabilidad de llevar a cabo una fase domiciliaria exitosa, siendo el punto de corte óptimo 10 años, con el índice de Youden. Así mismo, el uso de adrenalina IM, los niveles de IgE y beta-lactoglobulina, las sibilancias y el número total de reacciones adversas se establecen como factores de riesgo para el fracaso de la inmunoterapia oral. Un 31,3% de los pacientes abandonó el tratamiento por la gravedad y recurrencia de la sintomatología. Esta revisión, a su vez, establece una posible asociación entre la dosis final de leche al alta domiciliaria y el riesgo de interrumpir la ITO, ya que una dosis de leche inferior a 10 ml al alta aumenta 2,33 veces este riesgo (20).

ARTÍCULO 5: “Inmunoterapia con fórmula parcialmente hidrolizada para la alergia a la proteína de la leche de vaca: un ensayo clínico aleatorizado y controlado”(21).

Este ensayo clínico aleatorizado realizado en Japón plantea la hipótesis de que la inmunoterapia oral con proteína parcialmente hidrolizada acelera la tolerancia de forma

segura y para ello se investigó si se lograba aumentar la cantidad de leche de vaca tolerada por niños alérgicos.

Las fórmulas hidrolizadas pueden ser de dos tipos, parcialmente hidrolizada y ampliamente/extensamente hidrolizada, fórmulas preparadas mediante procesos enzimáticos, la parcialmente hidrolizada contiene menos péptidos con pesos moleculares < 5000 Da y la extensamente hidrolizadas únicamente con péptidos de < 3000 Da.

En 20 participantes que completaron el ensayo clínico, 10 en el grupo proteína parcialmente hidrolizada y 10 en extensamente/parcialmente hidrolizada (donde se realizaba la inmunoterapia oral durante las primeras 8 semanas con la fórmula extensamente hidrolizada y las 8 semanas posteriores con la fórmula parcialmente hidrolizada), se estableció como resultado una disminución de los niveles de IgE entre el inicio y el final en el grupo extensamente-parcialmente hidrolizada, atribuyendo esto al hecho de que la introducción de la proteína de la leche fuera gradual en este grupo.

El umbral (definido como la dosis más alta en la provocación que no provoca reacciones adversas) fue significativamente más elevado en la primera fase en el grupo parcialmente hidrolizado frente al otro grupo; en la segunda fase no hubo una modificación significativa en ninguno de los grupos. A pesar del aumento en la primera fase, la duración del estudio fue corta, interviniendo así en la eficacia de la ITO; una mayor duración de los estudios aumentaría la eficacia, determinando así la duración óptima del tratamiento. Ningún sujeto presentó reacciones sistémicas graves; por ello, no se requirió el uso de adrenalina. Se notificaron reacciones leves en 2 participantes del grupo parcialmente hidrolizado tras la ingesta durante la primera semana.

A modo de conclusión, este ensayo permite sugerir que la ingesta de proteína de leche parcialmente hidrolizada mejora la tolerancia adquirida en niños APLV en relación con la extensamente hidrolizada, mejorando esta tolerancia de forma segura (21).

ARTÍCULO 6: “El impacto de la elección de fórmula para el tratamiento de la alergia pediátrica a la leche de vaca en la aparición de otras manifestaciones alérgicas”(22).

Este estudio de cohorte de duración de 36 meses trata de comparar las diferentes fórmulas en lactantes no amamantados, en relación con la aparición de manifestaciones atópicas

(urticaria, eccema, rinoconjuntivitis y asma) y el tiempo de alcance de tolerancia en niños con aplv. Las diferentes fórmulas son: fórmula de caseína extensamente hidrolizada con el probiótico *L. rhamnosus* GG (EHCF + LGG), fórmula hidrolizada de arroz, fórmula de soja, fórmula de suero extensamente hidrolizada (EHWF) o fórmula a base de aminoácidos.

Los pacientes con diagnóstico de aplv confirmado fueron incluidos en el estudio y continuaron con la dieta de exclusión utilizando la fórmula prescrita por el pediatra. Posteriormente, el equipo multidisciplinario de alergia pediátrica realizó una prueba de provocación oral para evaluar la posibilidad de haber adquirido la tolerancia inmunológica.

Para realizar el estudio se incluyeron 365 sujetos, 73 por cohorte de fórmula. En base al resultado principal que son las manifestaciones atópicas, las incidencias obtenidas fueron las siguientes: 0,22 para EHCF + LGG, 0,52 en la hidrolizada de arroz, 0,58 en la de soja, 0,77 en la de aminoácidos y 0,51 para EHWF.

Por otro lado, el resultado secundario, la adquisición de tolerancia, las incidencias fueron las siguientes: 0,81 para EHCF + LGG, 0,41 para la fórmula hidrolizada de arroz, 0,40 para la fórmula de soja, 0,42 para la EHWF y 0,19 para la fórmula de aminoácidos.

Con respecto a la seguridad del estudio, ningún sujeto presentó eventos adversos asociados a las fórmulas.

La alimentación mediante la fórmula de caseína extensamente hidrolizada con el probiótico *L. rhamnosus* GG está asociada a la menor incidencia de manifestaciones atópicas y a una mayor tasa de tolerancia inmunológica (22).

ARTÍCULO 7: “Inducción de tolerancia en niños alérgicos a la leche de vaca mediante proteína de leche vaca calentada: el estudio seguimiento iAGE”(23).

Para investigar la tolerancia adquirida por una nueva proteína de leche de vaca calentada y glicosilada, iAGE, se realizó un ensayo clínico aleatorizado en 25 niños alérgicos en 7 hospitales holandeses. En primer lugar, una prueba de provocación oral doble ciego controlado con placebo donde se incluyó finalmente a aquellos niños diagnosticados de

aplv que no mostraron reacciones adversas frente a este producto, un total de 18 niños que posteriormente realizaron una introducción gradual del producto iAGE.

Estos niños acudieron al hospital a los 8, 16 y 24 meses para realizar una prueba de provocación alimentaria con proteína de leche de vaca. El tratamiento mantenido con el producto iAGE finalizó cuando se obtuvo una prueba de provocación negativa a la proteína de la leche de vaca, con la posterior introducción de esta siguiendo un esquema de introducción estandarizado.

Los padres llevaban un registro diario de los síntomas, incluyendo la cantidad diaria de producto iGAE que añadían a la fórmula. En el grupo tratamiento (total de 11 niños), los padres informaron 7 eventos adversos en 4 niños, de los cuales 4 fueron probables reacciones alérgicas, y los padres del grupo control (total de 7 niños) informaron de 8 eventos adversos en 4 niños, de los cuales se incluyen 4 probables reacciones alérgicas.

Al final del ensayo, el 82% del grupo tratamiento y el 71% del grupo control fueron tolerantes a la proteína de leche de vaca y posteriormente se introdujo con éxito, determinando que este producto es seguro en el tratamiento diario de ITO en niños aplv, sin observación clara de beneficios en la inducción de tolerancia debido al tamaño de la muestra (23).

ARTÍCULO 8: “Reacciones adversas y anafilácticas en niños sometidos a inmunoterapia oral con leche de vaca (ITO)”(24).

En este estudio, 37 pacientes (sometidos a una prueba de provocación con leche, doble ciego y controlada por placebo) con una edad media de 14 años, manifestaron 704 reacciones adversas, un promedio de 19 por paciente, siendo 185 clasificadas como una reacción anafiláctica (definida esta como afectación de al menos dos sistemas orgánicos o la hipotensión en respuesta a la ingesta). Estas reacciones anafilácticas fueron leves (55%), moderadas (44%) y graves (0-5%), requiriendo uso de epinefrina en un 2% de las leves, un 29% de las moderadas y en el 100% de las reacciones anafilácticas graves. La mayoría fueron leves y moderadas, manifestándose en su mayoría en la fase de intensificación (escalada, aumento de dosis). Este artículo establece que la ITO puede suponer un riesgo, pero es segura si se siguen los protocolos (24).

DISCUSIÓN

Los artículos incluidos en esta revisión sistemática permiten evaluar la eficacia de la inmunoterapia oral, demostrando mediante ensayos clínicos aleatorizados el alcance de tolerancia en porcentajes significativos, valorando la seguridad del tratamiento y estableciendo las reacciones adversas a consecuencia de esta terapia.

Hay dos estudios que coinciden en que la inmunoterapia oral en alérgicos a la proteína de leche de vaca ha demostrado una mayor tasa de tolerancia frente a llevar una dieta de restricción, mostrando mayor alcance de desensibilización en los grupos tratamiento frente a los grupos control (17,19).

A pesar de los reportes de alcance de tolerancia, Tang et al. hace referencia a la falta de respuesta sostenida, cuyo análisis no permite establecer conclusiones debido a la falta de estudios. Se requieren más análisis de este factor determinante en la tolerancia inmunológica (19).

El riesgo de sufrir una reacción adversa es uno de los factores más importantes en un paciente alérgico a la proteína de la leche de vaca. La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron de carácter leve o moderado y ocurrieron con frecuencia. No obstante, en algunos casos se registraron reacciones graves que requirieron la administración de adrenalina inyectable, con una mayor proporción de estos eventos en el grupo tratamiento (19). Así mismo, se documentó una mayor tasa de reacciones sistémicas en la fase hospitalaria de inducción (20).

Delli Colli et al. evaluaron las reacciones adversas manifestadas por una población pediátrica alérgica durante su tratamiento mediante inmunoterapia oral, obteniendo un mayor porcentaje de reacciones en la fase de intensificación y en los aumentos de dosis, estableciendo el riesgo que puede suponer la inmunoterapia oral, siendo segura si se siguen los protocolos. En este artículo, a diferencia de Maeda et al., la investigación se enfoca únicamente en quienes reciben la inmunoterapia, sin realizar la comparación entre un grupo tratamiento y un grupo control. La evaluación centrada en estos pacientes permite obtener unos resultados más precisos y detallados en condiciones reales sin la dispersión que podría producirse al incluir los resultados del grupo no expuesto al alérgeno (24).

Debido a que aquellos pacientes sometidos al tratamiento no están exentos de efectos adversos, Maeda et al. sugieren la necesidad de una mayor investigación y una continua evaluación de la seguridad (17).

Mientras que Maeda et al. y Tang et al. evalúan estudios donde la inmunoterapia se lleva a cabo mediante proteínas de leche de vaca, Dantzer et al. utilizan un enfoque novedoso para inducir la tolerancia inmunológica, a través del calentamiento extensivo de estas proteínas. La leche horneada contiene proteínas menos alérgicas y conserva sus propiedades antigénicas para lograr inducir la tolerancia (17,18).

Esta opción de tratamiento no se contemplaba para pacientes muy alérgicos, ya que estos manifestaban reacciones adversas incluso a mínimas cantidades y previamente solo se había realizado un estudio con resultados desesperanzadores. Estudio en el cual Goldberg et al. evaluaron la inmunoterapia oral con leche materna calentada a 180° durante 30 min, obteniendo como resultado que solo 3 de 14 pacientes lograron tolerar la dosis objetivo (25).

En relación con los productos horneados, E. Van Boven et al. hacen referencia en su ensayo a un estudio de S. Kim et al., en el cual los niños que toleraban productos lácteos horneados tenían más posibilidades de volverse tolerantes a la leche de vaca.

Estos resultados sugieren que la tolerancia previa a productos horneados podría ser un indicador positivo hacia el alcance de tolerancia frente a la leche de vaca en comparación con la evitación estricta (23,26).

Por otro lado, debido a que en el ensayo de Dantzer et al. se evalúa la seguridad del tratamiento comparado con un grupo control, no es posible establecer una comparación directa de la seguridad de la leche horneada con la que proporcionan los estudios que utilizan leche de vaca no horneada. Esto recalca la necesidad de seguir investigando para maximizar el potencial de este enfoque terapéutico, analizando la eficacia y la reducción de efectos adversos para mejorar la seguridad (18).

De igual forma, en dos estudios se evalúa la eficacia de otras alternativas en el alcance de tolerancia (21,22). En primer lugar, la inmunoterapia oral mediante fórmula parcialmente

hidrolizada con una mejoría en la tolerancia con relación a la fórmula extensamente hidrolizada (21).

Y, en segundo lugar, la elección de la fórmula extensamente hidrolizada con el probiótico *L. rhamnosus* GG en lactantes, relacionada no solo con una menor incidencia de manifestaciones atópicas, sino que también con un mayor alcance de tolerancia sin aparición de eventos adversos durante el estudio (22).

Benelli et al. abordan los factores de riesgo para tener en cuenta que pueden predecir un fracaso en el alcance de tolerancia, datos que no pueden ser comparados ya que los demás estudios no analizan estos factores. Este artículo establece que el aumento de edad con un corte óptimo de 10 años, el uso de adrenalina IM, los niveles de IgE, las sibilancias, el número de reacciones adversas y ser dado de alta domiciliaria con una dosis inferior a 10 ml de leche tienen una correlación con la interrupción y el fracaso de la inmunoterapia oral (20). Podemos asociar el aumento de reacciones adversas con la interrupción del tratamiento, ya que en los estudios se reportan casos de interrupciones debido a un número repetido de reacciones alérgicas, como ocurre en el estudio orima de Maeda et al. con el abandono de 2 sujetos por mantenimiento de la sintomatología.

En cuanto a los cambios inmunológicos, varios artículos han demostrado la disminución en los niveles de IgE (17,19,21). Y en uno de ellos, además, se ha evidenciado un aumento de los niveles de IgG4, indicando que una regulación positiva de esta inmunoglobulina forma parte del alcance de tolerancia (19).

Limitados estudios hacen un análisis de la calidad de vida de los sujetos; un estudio piloto de ITO en niños mayores de 4 años demuestra mejorías principalmente en el aspecto emocional, reduciendo la ansiedad frente a exposiciones accidentales y las limitaciones sociales, aspectos que mejoran el bienestar del paciente (19).

Además, durante el tratamiento, Dantzer et al. evalúan la calidad de vida a través de cuestionarios que permiten establecer las siguientes conclusiones: para los niños que fueron aleatorizados al grupo tratamiento, mejoró significativamente la calidad de vida en aspectos generales, para los padres, en relación con el dominio del impacto emocional, el grupo placebo obtuvo una mejoría mayor que el grupo tratamiento, asociado esto a la no aparición de reacciones adversas (18).

Por último, Benelli et al. establecen una relación entre la tolerancia parcial y la mejoría en la calidad de vida, pero sin embargo muestra que en algunos pacientes la calidad empeora al tener que consumir el alérgeno, por el miedo agravado a las reacciones adversas (20).

Si analizamos el tamaño de la muestra de los estudios, la diferencia es significativa, ya que en algunos estudios la muestra se reduce a 18 pacientes (23). Esto supone una limitación para establecer resultados, ya que se requieren mayores tamaños muestrales para establecer diferencias estadísticamente significativas, reducir el margen de error y mejorar así la precisión de las estimaciones.

Los artículos presentan heterogeneidad en el tamaño y características de los sujetos incluidos y esto influye en los resultados que se obtienen. Cuando el tamaño muestral es menor, se obtienen resultados más específicos, mientras que, con mayores tamaños muestrales, como ocurre en el estudio de Nocerino et al., donde la muestra es de 365 lactantes, se pueden obtener resultados más aplicables a la población general de niños alérgicos a la leche de vaca. Mayores tamaños muestrales a su vez permiten realizar análisis por subgrupos, como en el estudio de cohorte prospectivo donde se lleva a cabo una comparación de diferentes tipos de fórmulas (22).

El tiempo de estudio es similar en todos los artículos, donde se recalca el no establecimiento de un tiempo estándar para alcanzar la tolerancia inmunológica; por ello, Maeda et al. resaltan que 1 año de estudio es limitado para poder establecer resultados objetivos (17). En los artículos con un tiempo de estudio más corto, no es posible confirmar una eficacia sostenida a largo plazo; esto ocurre en el ensayo de Inuo et al., donde la investigación se lleva a cabo en un total de 16 semanas. Sin embargo, en los artículos de un mayor seguimiento, como es el estudio de Nocerino et al., de 36 meses, o en aquellos en que se mantiene el seguimiento tras el tratamiento, como ocurre en el ensayo clínico aleatorizado de Maeda et al., con un seguimiento de 2 años, es posible corroborar el efecto persistente de la tolerancia a largo plazo (17,21,22).

La mayoría de los casos de alergia a la proteína de leche de vaca aparecen durante el primer año de vida, siendo la alergia alimentaria más frecuente en el lactante y el niño pequeño (7,27).

En este contexto, el papel de enfermería es crucial para ofrecer una atención integral tanto al paciente como a su familia, desde el desempeño de la función asistencial en la realización de pruebas diagnósticas como la función docente y la educación para la salud.

La enfermería es quien proporciona la educación para la salud en la alimentación complementaria, donde es posible la aparición de la sintomatología compatible con la aplv. Por este motivo, en este proceso, además de la orientación y asesoramiento sobre la introducción adecuada de los alimentos, es importante el conocimiento proporcionado sobre la detección de los signos y síntomas que pueden aparecer si el paciente desarrollase alguna alergia o intolerancia (28,29).

Por otro lado, durante las revisiones pediátricas del niño sano, enfermería interviene en la detección temprana de la sintomatología al estar en contacto con los pacientes y realizar una valoración integral del crecimiento y desarrollo. Además, a través de las valoraciones nutricionales es posible detectar problemas en el manejo de la dieta, y si fuera necesario, proporcionar información sobre los tipos de fórmulas.

Una vez diagnosticada la alergia, enfermería continúa con la educación y apoyo en cuanto al manejo de la dieta, la elección de los productos, la lectura correcta de los etiquetados, la trazabilidad, la identificación de síntomas y la preparación para actuar en situaciones de reacciones alérgicas que pueden suponer una emergencia.

Otra intervención importante es el apoyo emocional; enfrentarse a estas situaciones supone miedos, estrés y ansiedad, incluyendo en los cuidados de enfermería desarrollar estrategias para afrontar ciertas situaciones. La educación sanitaria proporcionada permite obtener conocimientos y desarrollar las habilidades necesarias para mejorar el autocuidado y el cumplimiento terapéutico (29).

A través del NIC 6410: *“Manejo de la alergia”*, se refleja la importancia del papel de enfermería en lo relativo a las alergias, ya que establecen las actividades correspondientes a la intervención enfermera desde la prevención, detección, control de los síntomas, educación y seguimiento (30,31).

Tabla 3. Análisis DAFO.

INTERNO	<u>DEBILIDADES</u> • Limitada disponibilidad de estudios. • Tamaños muestrales heterogéneos. • Tiempo acotado de investigación de los estudios. • Falta de seguimiento a largo plazo para valorar la tolerancia sostenida.	<u>FORTALEZAS</u> • Tema relevante de creciente interés. • Alternativa frente a la dieta restrictiva.
EXTERNO	<u>AMENAZAS</u> • Reacciones adversas con un riesgo vital. • Falta de protocolos estandarizados. • Alternativa indicada únicamente para la alergia mediada por IgE.	<u>OPORTUNIDADES</u> • Aplicación de los resultados a problemas reales. • Necesidad de nuevos tratamientos.

Fuente: elaboración propia.

IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La inmunoterapia oral es una alternativa terapéutica para aquellos pacientes alérgicos a la proteína de leche de vaca mediada por IgE que llevan a cabo una evitación estricta del alérgeno. Se trata de un avance innovador cuya aplicación clínica precisa de un seguimiento y control de un equipo sanitario formado y ha de realizarse en las instalaciones sanitarias adecuadas que garanticen la adecuada monitorización del tratamiento, así como la respuesta inmediata ante reacciones adversas.

El conocimiento sobre la alergia a la proteína de la leche de vaca es fundamental, no únicamente para el sector sanitario, sino que aumentar la educación comunitaria puede ayudar y ser crucial ante una reacción alérgica.

Identificar los síntomas y saber cómo actuar, principalmente teniendo conocimientos sobre la administración intramuscular de adrenalina, puede salvar vidas.



Figura 6. Administración autoinyectable de adrenalina. Fuente:

<https://enfermeriacreativa.com/2019/06/04/adrenalina-autoinyectable/>(32)

En este contexto, el rol de enfermería es fundamental no solo en la administración del tratamiento y la vigilancia clínica, sino también en la educación sanitaria dirigida a familias, cuidadores y entornos escolares. La formación en el uso del autoinyector de adrenalina, la identificación de alérgenos ocultos y la promoción del autocuidado son intervenciones clave que el personal de enfermería debe liderar.

La atención primaria es muy importante cuando un niño es diagnosticado de aplv, por ello, la implementación de talleres educativos como intervenciones prácticas en los protocolos asistenciales podría suponer un impacto positivo, mejorando la adherencia al tratamiento y fortaleciendo el vínculo con el profesional sanitario.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A pesar de los avances en los últimos años, existe la necesidad de establecer protocolos estandarizados para el desarrollo seguro y eficaz de la inmunoterapia oral.

Se requiere el desarrollo de estudios clínicos longitudinales que evalúen la persistencia de tolerancia inmunológica a los 3 y 5 años tras completar la ITO, logrando un mantenimiento de la ingesta del alérgeno sin reacciones adversas.

Respecto al impacto clínico y social, evaluar cómo la ITO influye en los aspectos emocionales y en las limitaciones sociales durante el tratamiento permitirá realizar una valoración global de la situación, incluyendo el bienestar biopsicosocial de las personas.

Una mejor comprensión de la respuesta inmunitaria (cambios en la IgE, IgG4 o la microbiota intestinal) y de los mecanismos fisiopatológicos (liberación de histamina) podría conducir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más personalizadas, eficaces y seguras para estos pacientes.

El profesional de enfermería es un elemento clave y por ello es necesario desarrollar estudios que analicen el rol y el impacto del seguimiento enfermero estructurado sobre la adherencia al tratamiento, la seguridad y la calidad de vida del paciente pediátrico alérgico.

Estas líneas permitirán avanzar hacia un abordaje de la alergia a la proteína de la leche más seguro, eficaz y centrado en la persona alérgica y su calidad de vida.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia oral (ITO) ha demostrado eficacia en inducir tolerancia inmunológica en pacientes alérgicos a la proteína de la leche de vaca, siendo para la alergia mediada por IgE una alternativa prometedora frente a la dieta de eliminación.

La ITO se asocia a una mayor tasa de desensibilización en comparación con la dieta de eliminación, aunque con una mayor frecuencia de reacciones adversas, en su mayoría leves o moderadas; por ello, su implementación debe hacerse en un entorno controlado y siguiendo protocolos de seguridad.

El impacto clínico y emocional de la APLV es significativo, afectando la calidad de vida del paciente y su entorno. La ITO puede mejorar el bienestar emocional al reducir la ansiedad alimentaria y las restricciones sociales, aunque no está exenta de efectos adversos que también pueden generar angustia.

El papel de enfermería es esencial en la detección temprana, educación para la salud y acompañamiento emocional de los pacientes con APLV, especialmente durante el proceso de ITO, actuando como nexo entre el paciente, la familia y el equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina AA, Armentia SM, Cortés SF. Alergia alimentaria. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 May 16];13(28):1572–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541221000597>
2. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, Di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. Nutrients [Internet]. 2021 [cited 2025 May 16];13(5):1525. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8147250/>
3. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. Nutrients [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 May 16];11(5):1051. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6566637/>
4. Darma A, Sumitro KR, Jo J, Sitorus N. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. Nutrients [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 May 16];16(3):414. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10856892/>
5. Edwards CW, Younus MA. Cow Milk Allergy. Environ Toxicol Pharmacol [Internet]. 2024 Oct 25 [cited 2025 May 16];4(1–2):137–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542243/>
6. Rosario del Olmo de la Lama M, Torres Borrego J, José Canals Candela F, M^a Garde Garde J, Carlos Madrid J. Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica. ¿Cómo valorarlas? SEICAP, Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [Internet]. 2019 [cited 2025 May 16];2:17–34. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/02_pruebas_diagnosticas.pdf
7. Navarrete LV, Calvo JB, María A, Martín P, Navarrete V, Calvo B. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. SEICAP, Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [Internet]. 2019 [cited 2025 May 16];2:207–15. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_aplv.pdf
8. Aragonés AM. Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios. SEICAP,

- Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [Internet]. 2019 [cited 2025 May 16];2:271–84. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_inmunoterapia_alimentos.pdf
9. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 May 16];45(4):393–404. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301054617300897>
 10. Dra. Marina Orsía, Dra. Adriana Fernándezb, Dr. Francisco R. Follett, Dra Silvia Marchisoned, Dra. Graciela Saiege, Dra. Verónica B. Busonia, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. Sociedad Argentina de Pediatría [Internet]. 2009 [cited 2025 May 16];107(5):459–70. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2009/v107n5a17.pdf>
 11. Dra. María Dolores Paloma Ibáñez Sandín. Libro de las enfermedades alérgicas. 2021 [cited 2025 May 16]. Alergia a la leche: síntomas, diagnóstico y tratamiento | Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA y SEAIC. Available from: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2021/10/Libro-enfermedades-alergicas_FBBVA.pdf
 12. Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex [Internet]. [cited 2025 May 16]. Alergia a proteína de la leche de vaca APLV. Available from: <https://www.aepnaa.org/ver/leche>
 13. Search | Mendeley [Internet]. [cited 2025 May 17]. Available from: <https://www.mendeley.com/search/>
 14. JBI Levels of Evidence. 2013 [cited 2025 May 17]; Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf
 15. JBI Grades of recommendation. 2013 [cited 2025 May 17]; Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-grades-of-recommendation_2014.pdf

16. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 May 17];74(9):790–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
17. Maeda M, Imai T, Ishikawa R, Nakamura T, Kamiya T, Kimura A, et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergy International* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 May 16];70(2):223–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893020301386?via%3Dihub>
18. Dantzer J, Dunlop J, Psoter KJ, Keet C, Wood R. Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 May 16];149(4):1383–91. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showFullText?pii=S009167492101681X>
19. Tang L, Yu Y, Pu X, Chen J. Oral immunotherapy for Immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in children: A systematic review and meta analysis. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 16];10(10):704. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9476891/>
20. Benelli E, Trombetta A, Badina L, Andrade S, Zamagni G, Prisco A, et al. Risk factors for discontinuing oral immunotherapy in children with persistent cow milk allergy. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 May 16];10(7):668. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9208286/>
21. Inuo C, Tanaka K, Suzuki S, Nakajima Y, Yamawaki K, Tsuge I, et al. Oral Immunotherapy Using Partially Hydrolyzed Formula for Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 16];177(3):259. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6262684/>
22. Nocerino R, Bedogni G, Carucci L, Cosenza L, Cozzolino T, Paparo L, et al. The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy

- on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 May 16];232:191. Available from: <https://www.jpeds.com/action/showFullText?pii=S0022347621000937>
23. van Boven FE, Arends NJT, Sprikkelman AB, Emons JAM, Hendriks AI, van Splunter M, et al. Tolerance Induction in Cow's Milk Allergic Children by Heated Cow's Milk Protein: The iAGE Follow-Up Study. *Nutrients* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 May 16];15(5):1181. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10005260/>
 24. Delli Colli L, Gabrielli S, Mazer B, Ke D, McCusker C, Beaudette L, et al. Adverse Reactions and Anaphylactic Adverse Reactions Among Children Undergoing Milk Oral Immunotherapy (OIT). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 16];147(2):AB111. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showFullText?pii=S0091674920321722>
 25. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 May 16];136(6):1601–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194541/>
 26. Kim JS, Nowak-Wgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2011 [cited 2025 May 16];128(1):125–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21601913/>
 27. Dorado Ceballos E, Calero MS. PEDIATRÍA INTEGRAL Introducción Alergia e intolerancia a la proteína de leche de vaca. *Pediatría Integral*. 2023;17(2):81–90.
 28. Marta Gómez Fernández-Vegue D. RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA SOBRE LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA. *Asociación Española de Pediatría*. 2018 Nov 9;23.
 29. Fernández Garmilla S, Suárez Lada C, González Castaño M. Papel de la enfermera de pediatría de Atención Primaria en el inicio de la alimentación complementaria - Ocronos - Editorial Científico-Técnica. *Ocronos* [Internet]. 2022 Nov [cited 2025 May 16];5(11):211. Available from: <https://revistamedica.com/papel-enfermera->

pediatria-inicio-alimentacion-complementaria/

30. Aguila Sánchez S, Fernández Mezquita S, García Aivar M, Sánchez Melús J, Navarro Moros M. Alergia a la proteína de leche de vaca en lactantes: artículo monográfico. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. 2024 [cited 2025 May 16];5(9):995. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=10087910&info=resumen&idoma=SPA>
31. Wagner CM, Butcher HK, Clarke MF. Clasificación de Intervenciones de Enfermería (NIC) [Internet]. 8th ed. 2024 [cited 2025 May 17]. Available from: <https://tienda.elsevier.es/clasificacion-de-intervenciones-de-enfermeria-nic-9788413826936.html>
32. Enfermería creativa. Adrenalina autoinyectable – Enfermería Creativa [Internet]. 2019 [cited 2025 May 17]. Available from: <https://enfermeriacreativa.com/2019/06/04/adrenalina-autoinyectable/>

ANEXO I. Declaración de consentimiento para el uso de imágenes personales

Yo, Rebeca Cubillo Misas, autora del presente Trabajo de Fin de Grado titulado "*Impacto clínico y social de la alergia a la proteína de la leche de vaca; diagnóstico, inmunoterapia oral y calidad de vida. Revisión sistemática*", autorizo el uso de las imágenes personales incluidas en este documento, que muestran manifestaciones clínicas relacionadas con reacciones alérgicas sufridas por mí.

Estas imágenes se utilizan **exclusivamente con fines académicos y científicos**, con el objetivo de ilustrar de forma visual el contenido del trabajo. Declaro que doy mi consentimiento informado para su publicación dentro del TFG, siendo consciente de que el documento puede ser consultado en repositorios institucionales o bibliotecas universitarias.

Firmado:

Firmado por CUBILLO MISAS,
REBECA (FIRMA) el día
16/05/2025 con un certificado
emitido por AC DNIE 005

Rebeca Cubillo Misas.

12/05/2025