

# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Cambios en los biomarcadores inmunológicos en  
población pediátrica antes y después de la inducción a  
la tolerancia oral en alergia alimentaria

Autor/a: María Teresa Ruiz García

Director/es:  
Dra. Carolina Diaz García

Murcia, Mayo de 2026







# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Cambios en los biomarcadores inmunológicos en  
población pediátrica antes y después de la inducción a  
la tolerancia oral en alergia alimentaria

Autor/a: María Teresa Ruiz García

Director/es:  
Dra. Carolina Diaz Garcia

Murcia, Mayo de 2026





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Ruiz Garcia	Nombre: Maria Teresa
DNI: 54120060W	Grado: Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Cambios en los biomarcadores inmunológicos en población pediátrica antes y después de la inducción a la tolerancia oral en alergia alimentaria	

El **Dr.** , Carolina Diaz García, tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V, B,<sup>o</sup> a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 11 de Mayo de 2026.

Firmado por CAROLINA CARIDAD DIAZ GARCIA - \*\*\*7574\*\* el día 11/05/2026 con un certificado emitido por AC CAMERFIRMA FOR NATURAL PERSONS - 2016

Fdo.:



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mi tutora por su dedicación, orientación y apoyo durante el desarrollo de este trabajo, así como por la confianza depositada a lo largo del proceso. Del mismo modo, agradezco a los pediatras del servicio su ayuda, disponibilidad y colaboración.

Aunque mi mayor agradecimiento es para mi padre y mi madre. Ellos han sido mi sostén desde el instante en que decidí estudiar Medicina. Han estado siempre, acompañándome en cada paso, celebrando las alegrías y apoyándome en los momentos de dudas, cansancio y miedo. Sin ellos, este camino no habría sido posible.

También quiero dedicárselo a mis “marías de Medicina”, y en especial a Belmonte y a Ferrón, que han sido mucho más que compañeras durante la carrera. Sin duda, todas ellas han sido apoyo y risas en los días más duros, y paciencia infinita en los más caóticos. Pero sin duda, su presencia durante todo este proceso, lo ha convertido en algo más llevadero.

No puedo olvidarme de las primeras personas que hicieron que esta ciudad y esta etapa se convirtieran en hogar. Con ellas, encontré amistad y un apoyo incondicional dentro y fuera de la carrera, incluso sin compartirla. Gracias, Marina, Carmen, Irene y Aine, por haber estado ahí desde el principio.

Y por último, este trabajo es, sin ninguna duda, para mi abuela, Antonia. Aunque se fue antes de poder verme llegar hasta aquí, se que ha estado conmigo en cada momento de este camino. En cada logro, en cada dificultad y en cada paso ha estado ahí. Abuela, ojalá pudieras leer esto: ya puedo decir que soy médico.



## **ABREVIATURAS:**

- ITO: inducción tolerancia oral
- RCJ alérgica: rinoconjuntivitis alérgica.
- ITA: inmunoterapia con alérgenos.
- IgE: inmunoglobulina E.
- IgA: inmunoglobulina A.
- IgG4: inmunoglobulina G4



## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>9</b>
<b>ABREVIATURAS:</b> .....	<b>11</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>15</b>
<b>PALABRAS CLAVE/ DESCRIPTORES</b> .....	<b>15</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>17</b>
<b>KEY WORDS</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>19</b>
OBJETIVOS .....	20
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	21
PRUEBAS CLÍNICAS .....	22
DATOS RECOGIDOS .....	24
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b> .....	24
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b> .....	24
<b>VARIABLES INMUNOLÓGICAS</b> .....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	25
PACIENTES .....	27
MEDIDA DE IGE TOTAL Y ESPECIFICA.....	27
MEDIDA DE IGG4 .....	28
MEDIDA DE PRUEBAS CUTÁNEAS .....	28
FACTORES PREDICTIVOS .....	29
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>37</b>
ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	37
ANEXO 2: PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL (ITO) PAUTA RÁPIDA.....	38
IDENTIFICACIÓN. ....	38
ANEXO 3: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	44
ANEXO 4: RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD DURANTE LA ITO .....	46
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>49</b>

<b>TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS .....</b>	<b>53</b>
TABLA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA BASAL (N = 10).....	53
TABLA 2: EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE IGE TOTAL Y ESPECIFICA FRENTE A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA AL INICIO (T0) Y A LOS 6 MESES (T1). .....	53
TABLA 3: EVOLUCIÓN DE IGG4 ESPECIFICA Y RATIOS IGE/IGG4 DURANTE LA INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA ORAL. ....	54
GRÁFICO A: VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE IGG4 ESPECÍFICA FRENTE A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA TRAS 6 MESES DE INMUNOTOLERANCIA ORAL. ....	54
GRÁFICO B: DISTRIBUCIÓN Y VARIABILIDAD DE LOS NIVELES DE IGE TOTAL (UI/ML) BASAL Y A LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO. ....	55
TABLA 4: RESUMEN DE FACTORES PREDICTIVOS Y CORRELACIONES.....	55

## RESUMEN

**Introducción:** La alergia a proteínas de la leche de vaca es una de las alergias alimentarias más frecuentes de la edad pediátrica. La inducción de tolerancia oral (ITO) se ha consolidado como una estrategia terapéutica eficaz, aunque los mecanismos inmunológicos implicados y los marcadores predictivos de respuesta no están completamente definidos.

**Objetivos:** Evaluar los cambios en biomarcadores inmunológicos (IgE e IgG4) y en las pruebas cutáneas antes (T0) y seis meses después (T1) de un protocolo de ITO, con el fin de identificar patrones de respuesta inmunitaria.

**Material y métodos:** Estudio observacional en 10 pacientes pediátricos (edad media 6,71 años) sometidos a un protocolo de ITO para la leche de vaca. Se analizaron los niveles de IgE total y específica, IgG4 específica y el diámetro del habón en pruebas cutáneas en dos momentos del seguimiento (T0 y T1).

**Resultados:** Se observó un incremento estadísticamente significativo de la IgG4 específica para la leche y sus fracciones ( $p < 0,05$ ), con un tamaño del efecto grande ( $d > 0,8$ ). En contraste, tanto la IgE (total y específica) y el diámetro del habón en las pruebas cutáneas presentaron una tendencia descendente sin alcanzar significación estadística ( $p > 0,05$ ), probablemente debido a la variabilidad interindividual y al reducido tamaño muestral. Además, la IgE específica basal se correlacionó de forma significativa con la duración del protocolo ( $p = 0,031$ ; Kendall = 0,539).

**Conclusión:** Los resultados sugieren una modulación inmunológica compatible con el desarrollo de tolerancia, reflejada principalmente en el aumento de anticuerpos protectores IgG4. A pesar de las limitaciones muestrales, el estudio subraya la utilidad de la monitorización conjunta de biomarcadores para personalizar el seguimiento clínico.

## Palabras clave/ Descriptores

Hipersensibilidad a los Alimentos, Pediatría, Desensibilización inmunológica, Biomarcadores inmunológicos, IgE, IgG4.



## ABSTRACT

**Introduction:** Cow's milk protein allergy is one of the most common food allergies in childhood. Oral tolerance induction (OTI) has become established as an effective therapeutic strategy, although the immunological mechanisms involved and predictive markers of response are not fully defined.

**Objectives:** To evaluate changes in immunological biomarkers (IgE and IgG4) and skin prick tests before (T0) and six months after (T1) an OTI protocol, in order to identify patterns of immune response.

**Materials and methods:** Observational study in 10 pediatric patients (mean age 6.71 years) undergoing an OTI protocol for cow's milk. Total and specific IgE levels, specific IgG4, and wheal diameter in skin prick tests were analyzed at two follow-up time points (T0 and T1). **Results:** A statistically significant increase in milk-specific IgG4 and IgG4 fractions was observed ( $p < 0.05$ ), with a large effect size ( $d > 0.8$ ). In contrast, both total and specific IgE and wheal diameter in skin tests showed a downward trend, although this did not reach statistical significance ( $p > 0.05$ ), likely due to interindividual variability and the small sample size. Furthermore, baseline specific IgE was significantly correlated with the duration of the protocol ( $p = 0.031$ ; Kendall = 0.539).

**Conclusion:** The results suggest immunomodulation consistent with the development of tolerance, primarily reflected in the increase in protective IgG4 antibodies. Despite the sample limitations, this study underscores the usefulness of combined biomarker monitoring for personalized clinical follow-up.

## Key words

Food Hypersensitivity, Pediatrics, Immunological Desensitization, Immunological Biomarkers, IgE, IgG4



## INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria constituye un problema de salud relevante en la población pediátrica, con una prevalencia estimada del 6-8% y una tendencia creciente en los últimos años (1). Se define como una respuesta inmunológica anómala frente a proteínas alimentarias habitualmente inocuas, que se produce en individuos genéticamente susceptibles. En la mayoría, estas reacciones están mediadas por inmunoglobulina E (IgE) y se caracterizan por manifestaciones clínicas reproducibles, no dosis-dependientes y potencialmente graves llegando a originar cuadros de anafilaxia (2). Asimismo, la presencia de reactividad cruzada entre proteínas con similitudes estructurales puede ampliar el número de alimentos implicados en el proceso alérgico. Más allá del impacto clínico, la alergia alimentaria conlleva una importante carga psicosocial, asociándose a un incremento de ansiedad, estrés y miedo tanto en los pacientes como en sus familias, con una repercusión negativa en la calidad de vida (2)(4).

En este contexto, la inducción de tolerancia oral (ITO) ha emergido en los últimos años como una estrategia terapéutica dirigida a modificar la historia natural de la alergia alimentaria (3). Este procedimiento consiste en la administración progresiva y controlada del alimento responsable, con el objetivo de aumentar el umbral de reacción y disminuir el riesgo de respuestas adversas ante exposiciones accidentales (4)(11).

No obstante, su aplicación clínica no está exenta de limitaciones, fundamentalmente debido a la aparición de reacciones adversas durante el proceso y a las tasas variables de abandono terapéutico (5).

En este escenario, se ha propuesto la utilización de Omalizumab como terapia coadyuvante en pacientes con mayor riesgo, con el fin de mejorar la seguridad y la tolerabilidad del procedimiento (4). Este es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva a la IgE libre, impidiendo su interacción con los receptores de alta afinidad (FcεRI) presentes en los mastocitos y basófilos. De este modo, se reduce la activación celular y la

posterior liberación de mediadores inflamatorios tras la exposición al alérgeno (10).

Desde el punto de vista inmunológico, la ITO constituye un proceso activo que se inicia en la mucosa gastrointestinal tras la exposición repetida a antígenos alimentarios (2). Este fenómeno implica la inducción de linfocitos T reguladores, la supresión de la respuesta Th2 y la modulación en la producción de inmunoglobulinas, caracterizada por un aumento de IgA e IgG4 específicas y una disminución progresiva de los niveles de IgE (5). En conjunto, estos cambios reflejan una desviación de la respuesta inmunitaria hacia un perfil más tolerogénico.

Diversos estudios han analizado la evolución de distintos biomarcadores inmunológicos en pacientes pediátricos sometidos a protocolos de ITO, con el objetivo de identificar aquellos parámetros que podrían resultar útiles para predecir una mayor probabilidad de respuesta clínica favorable. No obstante, la evidencia disponible muestra una notable heterogeneidad en los resultados, sin que hasta el momento se haya definido un patrón inmunológico consistente que permita anticipar de forma fiable la evolución clínica o individualizar el tratamiento (6)(7)(9).

Por ello, se plantea la necesidad de analizar la evolución de estos biomarcadores en pacientes pediátricos sometidos a la ITO.

## **Objetivos**

El objetivo principal del estudio es analizar la variación de los biomarcadores inmunológicos en población pediátrica con alergia alimentaria antes y después de la ITO. Con los objetivos secundarios de identificar posibles patrones comunes en la evolución de dichos biomarcadores y contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos implicados en la respuesta al tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, el estudio fue avalado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Santa Lucía (anexo 1). Asimismo, se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes mediante la anonimización de la información recogida y fueron advertidos de su posibilidad de revocación del consentimiento. Además, cabe destacar que todos los pacientes o sus representantes legales firmaron un consentimiento informado previo al inicio del protocolo (anexo 3).

### **Diseño y población del estudio**

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal de carácter prospectivo, en el que se compararon los resultados tanto antes como después de la ITO.

La población final de estudio estuvo constituida por 10 pacientes pediátricos, seleccionados mediante muestreo consecutivo a partir de un total de 31 pacientes inicialmente disponibles, incluyendo aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y disponían de datos clínicos e inmunológicos completos para el análisis. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 1 y 11 años (edad mediana: 7 años), y fueron atendidos en las consultas de Alergología Pediátrica entre septiembre de 2023 y febrero de 2026.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de alergia alimentaria, establecido mediante criterios clínicos compatibles junto con pruebas complementarias positivas, incluyendo prueba cutánea de punción (prick test) y determinación de IgE específica con valores elevados según los puntos de corte establecidos, que aceptaron la realización del protocolo de ITO.

Se excluyeron aquellos pacientes que iniciaron el protocolo y no completaron el procedimiento, además de aquellos con contraindicación para la ITO, como asma no controlada, dermatitis atópica grave o enfermedades que contraindicasen el uso de adrenalina.

Con el objetivo de analizar una población más homogénea y disponer de datos completos, el estudio se centró finalmente en pacientes pediátricos con alergia a las proteínas de la leche de vaca, dado que representaban a más de la mitad de los pacientes inicialmente seleccionados.

## Pruebas clínicas

La ITO se llevó a cabo mediante la administración progresiva y controlada del alimento implicado en el Hospital Universitario Santa Lucía.

En función de las características clínicas de los pacientes, se emplearon distintos protocolos de administración, diferenciándose tres pautas principales:

- Pauta rápida: consiste en iniciar el tratamiento con 1 ml de leche de vaca a una dilución 1/100 e ir doblando la dosis hasta alcanzar los 200ml en el quinto día, siempre que exista buena tolerancia.

Esta pauta se emplea preferentemente en pacientes con bajo grado de sensibilización, especialmente con niveles bajos de IgE específica frente a la caseína. El inicio del protocolo se realiza en el hospital de día médico, mientras que los incrementos semanales pueden llevarse a cabo en el hospital de día médico o en consultas externas.

- Pauta clásica: se lleva a cabo habitualmente en dos días consecutivos, con incrementos de dosis cada 60 minutos bajo supervisión médica con monitorización clínica tras cada administración, con disponibilidad de tratamiento inmediato ante posibles reacciones adversas.

En caso de no poder completarse en dos días consecutivos, continuar administrando una vez al día en domicilio la dosis máxima bien tolerada, reiniciando el protocolo a partir de dicha dosis.

El inicio se realiza en una unidad de cuidados intermedios, mientras que los incrementos semanales se llevan a cabo en el hospital de día médico o en consultas externas.

- Pauta para paciente anafiláctico: en pacientes con mayor riesgo, especialmente aquellos con antecedentes de reacciones anafilácticas, el protocolo se inicia y desarrolla en cuidados intermedios, pudiendo posteriormente adaptarse a entornos de menor complejidad asistencial en función de la evolución clínica.

Para una descripción más detallada de cada una de las pautas consultar el Anexo 2.

Se consideraron factores de riesgo de presentar una reacción adversa grave durante la ITO: reacción anafiláctica por pequeñas dosis de alimento, niveles elevados de IgE específica a caseína (mayor de 17,5 KU/l), baja dosis umbral en la prueba de provocación y reacción anafiláctica en la prueba de provocación.

Para aumentar la seguridad en pacientes anafilácticos y de riesgo se aplicaron las siguientes estrategias: reducir los incrementos de dosis en la pauta de ITO (que no superen el 20%) y asociar tratamiento con Omalizumab.

Durante el protocolo, se proporcionaron a los pacientes y sus cuidadores una serie de recomendaciones orientadas a mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento (anexo 4).

Durante la fase de inicio, se indicó la administración de la dosis junto con alimentos y la evitación de ejercicio físico durante las 2-3 horas posteriores. En situación de enfermedad intercurrente, como infecciones, se recomendó la reducción o ajuste temporal de la dosis, adaptándose a la situación clínica.

En los pacientes asmáticos, se aseguró un adecuado control previo de la enfermedad, con ajuste de tratamiento de base y valoración funcional respiratoria antes del inicio del protocolo.

Durante la fase de mantenimiento, se indicó la ingesta diaria de una dosis fija equivalente a una ración habitual (200ml). En caso de interrupción del tratamiento durante más de tres días, se recomendó la reintroducción bajo supervisión médica.

Asimismo, se consideraron factores que pueden disminuir el umbral de tolerancia, como infecciones, ejercicio físico, estrés o cambios hormonales, especialmente en los primeros meses.

En pacientes con reacciones repetidas de moderada o alta intensidad, se consideró la posibilidad de mantener una tolerancia parcial, ajustando la dosis a la máxima bien tolerada, con el objetivo de reducir el riesgo.

## Datos recogidos

Todos los datos fueron recogidos en tablas anonimizadas que no permitían la identificación de los pacientes, constituyendo una base de datos diseñada específicamente para el estudio y su posterior análisis estadístico. Los datos clínicos fueron obtenidos mediante revisión sistemática de la historia clínica.

Las muestras biológicas y las pruebas cutáneas se obtuvieron en distintos momentos del proceso:

- Antes del inicio de la ITO.
- A los 6 meses tras la finalización del protocolo.

## VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Se registraron las siguientes variables demográficas: el sexo, codificado de forma numérica en la base de datos (1=mujer, 2=varón) y la edad, expresada mediante la fecha de nacimiento.

## VARIABLES CLÍNICAS

Se recogieron las siguientes: presencia de asma, presencia de rinoconjuntivitis alérgica (RCJ alérgica), tratamiento previo con inmunoterapia con alérgenos (ITA), uso de Omalizumab como tratamiento coadyuvante durante la ITO, niveles iniciales de IgE específica frente al alérgeno implicado, expresado en kUA/L y determinados previamente al inicio de la ITO, y el abandono del

protocolo de ITO, definido como la interrupción definitiva en cualquier fase del proceso, antes o después de alcanzar la fase de mantenimiento, independientemente del motivo clínico o personal.

Asimismo, se registró la presencia de comorbilidades alérgicas y los tratamientos asociados, especialmente el tratamiento controlador del asma (glucocorticoides inhalados y/o beta-2 agonistas de larga duración), dado que estos factores podían influir en la tolerancia.

## VARIABLES INMUNOLÓGICAS

En relación con las variables inmunológicas, se registraron los niveles séricos de inmunoglobulinas específicas frente a las proteínas de la leche de vaca, obtenidos a partir de las determinaciones analíticas realizadas durante el seguimiento. Dichas determinaciones se llevaron a cabo en el laboratorio del hospital y fueron registradas en la historia clínica.

Se registraron los niveles de IgE total (kUA/L), tanto basales como a los seis meses tras la finalización del protocolo de ITO.

Asimismo, se recogieron los niveles de IgE específica (kUA/L) frente a las principales proteínas de la leche de vaca: leche entera, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína, determinados en diferentes momentos del seguimiento clínico. De la misma forma, se registraron los niveles de IgG4 específica (mg/L) frente a estas mismas proteínas.

Además, se recogieron los resultados de las pruebas cutáneas, expresados como diámetro máximo del habón en milímetros, frente a estas proteínas. Cuando estuvo disponible, también se incluyeron los resultados obtenidos de las pruebas cutáneas realizadas con distintas diluciones de leche al finalizar el protocolo.

## **Análisis estadístico**

Para realizar el análisis estadístico, se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics.

En cuanto a la descripción de las variables, las cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar, así como mediana y rango, según su distribución.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors. Dado que algunas variables seguían una distribución normal y otras no, se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas según correspondiera. En concreto, se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas en variables con distribución normal y la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon en aquellas que no cumplían criterios de normalidad.

Para evaluar la magnitud de los cambios clínicos, se calcularon el tamaño del efecto mediante la d de Cohen y la corrección de Hedges, lo que permitió interpretar la relevancia clínica de las diferencias observadas más allá de la significación estadística. La interpretación del tamaño del efecto se realizó en función de su magnitud, independientemente del signo.

Para todos los contrastes de hipótesis realizados, se estableció un nivel de significación de  $p < 0,05$ , con un intervalo de confianza del 95%.

Los valores perdidos se codificaron como 999 en la base de datos y posteriormente se definieron como datos ausentes en el análisis estadístico.

## RESULTADOS

### Pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 10 pacientes pediátricos con alergia a las proteínas de la leche de vaca. De ellos, el 50% eran varones y el 50% mujeres. La edad media al inicio del protocolo fue de 6,71 años (rango 1-11), con una mediana de 7 años.

En relación con las comorbilidades, el 60% de los pacientes presentaban asma y un 10% de los pacientes presentaba rinoconjuntivitis alérgica. Asimismo, el 88,9% de los pacientes presentaba antecedentes de anafilaxia.

Las características clínicas y demográficas se representan en la tabla 1.

En cuanto a los biomarcadores inmunológicos, la media de triptasa basal fue de 4,20 µg/L y la de IgE total basal 1393,14 kUA/L.

Por otro lado, el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Omalizumab como terapia coadyuvante durante la ITO. Entre los pacientes asmáticos, algunos precisaban tratamiento controlador con glucocorticoides inhalados y/o beta-2 agonistas de larga duración.

### Medida de IgE total y específica

Los resultados de los biomarcadores inmunológicos se muestran en la Tabla 2.

En relación con los niveles de IgE total, se observó una disminución de 1393,14 kUA/L hasta 397,91 kUA/L, aunque sin significación estadística ( $p = 0,342$ ) lo cual queda reflejado en la gráfica B.

En relación con los niveles de IgE específica frente a las proteínas de la leche de vaca, se analizó su evolución.

Tras la ITO, la IgE específica frente a la leche disminuyó de 52,85 kUA/L a 45,27 kUA/L ( $p = 0,662$ ;  $d = 0,162$ ). la IgE frente a la caseína de 40,96 kUA/L al inicio a 25,88 kUA/L ( $p = 0,298$ ;  $d = 0,397$ ) y la beta-lactoglobulina de 21,19 kUA/L a 19,99 kUA/L ( $p = 0,235$ ;  $d = 0,459$ ), sin alcanzar significación estadística. Por el contrario, la IgE frente a la alfa-lactoalbúmina aumentó de 14,29 kUA/L a 22,34 kUA/L, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,452$ ).

En conjunto, se observó una tendencia general al descenso de la IgE específica tras la ITO, salvo para la alfa-lactoalbúmina, si bien ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística ( $p > 0,05$ ).

### Medida de IgG4

En relación con la IgG4 específica, se observó un incremento notable de sus niveles para todos los componentes analizados tras la ITO, como se observa en la gráfica A y en la tabla 3.

En concreto, la IgG4 contra la leche aumentó de 12,45 mg/L a 21,40 mg/L. De forma similar, la IgG4 específica frente a la beta-lactoglobulina pasó de 1,92 mg/L a 14,31 mg/L y la caseína de 5,94 mg/L a 15,25 mg/L. Por su parte, la alfa-lactoalbúmina mostró un incremento desde 1,60 mg/L a 15,37 mg/L.

En cuanto al análisis estadístico, el incremento fue estadísticamente significativo para todas las proteínas de la leche según la prueba T para muestras emparejadas ( $p < 0,05$ ). Además, todas mostraron tamaño del efecto grande ( $d$  de Cohen  $> 0,8$ ).

### Medida de pruebas cutáneas

Aunque no se observaron cambios estadísticamente significativos ( $p > 0,05$ ) en la reactividad cutánea tras el tratamiento, se apreció una tendencia a la disminución.

En el caso de la leche, el diámetro medio disminuyó de 4,71mm a 2,57mm, aunque con un tamaño del efecto moderado ( $d$  de Cohen = 0,406).

Por su parte, la caseína mostró valores estables (2,57mm en ambos momentos), sin diferencia estadísticamente significativas ( $p = 1$ ) y con un tamaño del efecto inexistente ( $d$  de Cohen = 0).

La beta-lactoglobulina y la alfa-lactoalbúmina presentaron un comportamiento similar, con una disminución en el diámetro del habón. En concreto, la beta-lactoglobulina pasó de 4,86mm a 4,29mm y la alfa-lactoalbúmina de 7,57mm a 5,71mm. Ninguno de estos cambios alcanzó significación estadística y ambos mostraron tamaños del efecto pequeños ( $d = 0,136$  y  $d = 0,381$ ).

## Factores predictivos

Se identificó una correlación significativa entre los niveles iniciales de IgE específica de la leche y la duración total de la ITO en días ( $p = 0,031$ ), con un coeficiente Tau\_b de Kendall de 0,539.

Asimismo, se observó que la presencia de asma se asocia a un perfil alérgico basal más grave, con una media de IgE total de 2082,17 kUA/L frente a los 93,25 kUA/L en pacientes no asmáticos. El tamaño del efecto para esta diferencia fue grande ( $d$  de Cohen = 0,796), aunque sin significación estadística ( $p = 0,252$ ).

Por otro lado, los pacientes tratados con Omalizumab mostraron una mayor reducción media de los niveles de IgE específica de la leche (267,56 kUA/L) en comparación con el grupo no tratado (146,95 kUA/L), pero esta variación no presenta significación estadística ( $p = 0,691$ ).

En el análisis de correlaciones, se observó una alta correlación entre los ratios IgE/IgG4 en el momento basal y a los 6 meses, especialmente para la alfa-lactoalbúmina ( $r = 0,993$ ;  $p < 0,001$ ), la caseína ( $r = 0,983$ ;  $p < 0,001$ ) y para la leche total ( $r = 0,960$ ;  $p < 0,001$ ), como podemos observar en la tabla 3.

Por otro lado, no se encontró correlación significativa entre las pruebas cutáneas y los niveles de IgE específica en sangre para ninguno de los componentes analizados ( $p > 0,05$ ).

Finalmente, no se observaron asociaciones significativas entre la edad del paciente ( $p = 0,618$ ) o el nivel de estudio de los padres ( $p = 0,658$ ) y la duración del protocolo de ITO. El resumen de todas las correlaciones se encuentra en la tabla 4.



## DISCUSIÓN

El objetivo principal fue analizar la evolución de los biomarcadores inmunológicos en pacientes pediátricos sometidos a un protocolo de ITO, con el fin de identificar posibles patrones en su comportamiento. Los resultados obtenidos mostraron un aumento significativo de los niveles de IgG4, junto con una tendencia a la disminución tanto de la IgE total como de la específica frente a las proteínas de la leche de vaca. En conjunto, estos hallazgos sugieren la presencia de una modulación inmunológica compatible con el desarrollo de tolerancia, que podrían tener implicaciones clínicas en el seguimiento de estos pacientes, al aportar información complementaria que ayude a monitorizar.

En relación con los niveles de IgE total y específica, en nuestro estudio se observó una tendencia general a la disminución tras la ITO, sin alcanzar significación. Estos hallazgos sugieren una posible modulación inmunológica no detectable desde el punto de vista estadístico, lo cual no implica una falta de eficacia del tratamiento.

Este hecho podría explicarse por la elevada heterogeneidad clínica de la muestra. En el caso de la IgE total, destaca una desviación estándar basal de 3101,88, lo que indica la coexistencia de pacientes con perfiles inmunológicos muy dispares. Esta alta variabilidad sugiere que, en muestras pequeñas, los valores atípicos pueden tener un peso excesivo, dificultando la detección de diferencias estadísticamente significativas a pesar de observarse una tendencia al descenso.

Por otro lado, en la IgE frente a la alfa-lactoalbúmina se observó un incremento, a diferencia del patrón descrito en el resto. Este hallazgo podría explicarse por una respuesta inmunológica transitoria inicial secundaria a la exposición mantenida al alérgeno durante la fase de escalada de la ITO, fenómeno que ha sido descrito en estudios previos (14).

En concordancia con la literatura, diversos estudios han descrito un comportamiento similar para la IgE total y específica en pacientes sometidos a ITO frente a proteínas de la leche de vaca, observándose descensos progresivos que no siempre alcanzan significación estadística en fases iniciales. (12)(13)

Asimismo, tanto en nuestro estudio como en otros, se ha señalado que un

indicador más fiable de la eficacia podría ser la relación IgE/IgG4. (14)(16) Por lo tanto, los niveles de IgE por si solos no parecen ser suficientes para predecir de forma fiable la evolución clínica, por lo que su interpretación debe realizarse de manera conjunta con otros biomarcadores inmunológicos.

En relación con la IgG4 específica, en nuestro estudio se observó un incremento marcado de sus niveles para todos los componentes analizados, siendo este estadísticamente significativo. Este hallazgo resulta relevante, ya que la IgG4 se considera uno de los principales biomarcadores asociados al desarrollo de tolerancia inmunológica, habiéndose descrito su papel como anticuerpo bloqueante capaz de interferir en la unión de la IgE al alérgeno y reducir la reactividad clínica, así como su asociación con perfiles más tolerogénicos. (18)

Nuestros resultados son concordantes con lo descrito en la literatura, donde múltiples estudios han demostrado que la ITO induce un aumento progresivo de la IgG4 específica, incluso en fases tempranas. Además, el hecho de que este aumento se produzca de forma consistente en todos los alérgenos analizados sugiere una respuesta inmunológica global frente a las proteínas de la leche de vaca, mas allá de la variabilidad individual observada en otros parámetros. (15)(16)

Por tanto, estos resultados apoyan el papel de la IgG4 no solo como marcador de desensibilización, sino también como posible herramienta útil en el seguimiento clínico de los pacientes sometidos a ITO, especialmente cuando se interpreta de forma conjunta con otros parámetros, ya que su utilidad como predictor individual aún requiere mayor evidencia.

En relación con las pruebas cutáneas, en nuestro estudio se observó una tendencia general a la disminución del diámetro del habón, si bien estas no alcanzaron significación. No obstante, los tamaños del efecto obtenido fueron de magnitud moderada, lo que sugiere la existencia de un cambio clínicamente relevante que podría no detectarse desde el punto de vista estadístico debido al reducido tamaño muestral.

En la literatura, se ha descrito que la disminución del tamaño del habón tras la ITO puede ser lenta y variable. Esto sugiere que las pruebas cutáneas

evalúan un aspecto parcial de la respuesta alérgica, y que su interpretación debe realizarse de forma conjunta con otros biomarcadores, así como con la evolución clínica. (17)

Con el objetivo de identificar posibles factores predictivos, se evaluó la relación entre la duración de la ITO y los niveles basales de IgE. Asimismo, se analizó la influencia de la presencia de asma, el uso de Omalizumab como tratamiento coadyuvante y variables sociodemográficas como la edad del paciente y el nivel de estudios de los padres. Además, se estudiaron las ratios IgE/IgG4 y la posible relación entre los resultados de las pruebas cutáneas y los niveles de IgE específica en sangre.

En relación con los factores analizados, lo más relevante fue la correlación entre los niveles basales de IgE específica frente a la leche y la duración del protocolo de ITO. Se observó una correlación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), con una asociación directa reflejada en un coeficiente Tau-b de Kendall 0,539. Este resultado sugiere que la IgE basal podría actuar no solo como un marcador descriptivo, sino también como un posible predictor de la evolución del tratamiento. Así, niveles más elevados de IgE basal se asociaron a una mayor duración necesaria para alcanzar la dosis objetivo, apoyando la hipótesis de que un mayor grado de sensibilización inicial conlleva una desensibilización completa más lenta.

En el análisis de otros factores clínicos, se observaron tendencias de interés a pesar de no alcanzar significación estadística. Destaca que los pacientes asmáticos presentaron niveles de IgE total notablemente superiores, lo cual es coherente con lo descrito, donde niveles elevados de IgE se han asociado a mayor gravedad en pacientes pediátricos asmáticos. (19)

De forma similar, el uso de Omalizumab se asoció a una mayor reducción media de la IgE específica, lo que sugiere su posible utilidad como coadyuvante en protocolos de ITO. En este sentido, estudios previos han demostrado que su utilización puede mejorar la seguridad y tolerabilidad de estos protocolos, facilitando la desensibilización. (20)

Por el contrario, factores como la edad o el nivel socio-educativo familiar no mostraron influencia en el desarrollo, lo que refuerza el papel de los

biomarcadores biológicos sobre los demográficos. Asimismo, la fuerte correlación de las ratios IgE/IgG4 tanto basal como a los 6 meses demuestra que estos parámetros son complementarios y ofrecen una visión general y estable de la respuesta inmunitaria durante la desensibilización.

Finalmente, como síntesis global de los resultados obtenidos, cabe destacar que gran parte de los hallazgos siguen tendencias similares a las descritas, aunque sin alcanzar significación estadística. Esto podría explicarse principalmente por el reducido tamaño muestral (n=10), lo que implica una baja potencia estadística.

Además, se observó una elevada variabilidad interindividual en varios parámetros, reflejada en desviaciones estándar elevadas, lo que puede enmascarar los efectos del tratamiento en muestras pequeñas.

Otro aspecto relevante es el tiempo de seguimiento limitado, ya que un periodo de seis meses puede resultar insuficiente para evidenciar cambios significativos, a pesar de que los tamaños del efecto observados sugieren una tendencia clínica relevante.

Aún con las limitaciones presentadas en el estudio, los resultados sugieren un efecto beneficioso de la ITO en pacientes pediátricos con alergia alimentaria. Estos hallazgos podrían contribuir a impulsar investigaciones más amplias que permitan evaluar en mayor profundidad la evolución de los distintos biomarcadores inmunológicos, así como el beneficio global de esta estrategia terapéutica en la población diana, con el objetivo de optimizar su aplicación clínica de forma segura y eficaz.

## CONCLUSIÓN

En conjunto, el estudio muestra una modulación inmunológica asociada a la ITO, sustentada principalmente por el aumento de la IgG4 específica y acompañada de una tendencia a la disminución del resto de biomarcadores.

Entre los principales hallazgos, destaca el incremento significativo de la IgG4, lo que refleja la acción inmunomoduladora. Por otro lado, tanto la IgE como las pruebas cutáneas mostraron una evolución descendente, aunque sin alcanzar significación.

Estos resultados sugieren que la valoración conjunta de los distintos biomarcadores permite una mejor interpretación de la respuesta inmunológica al tratamiento y puede resultar útil en el seguimiento clínico.

No obstante, el reducido tamaño muestral constituye una limitación importante, por lo que serían necesarios estudios con mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para confirmar los hallazgos.

En conclusión, la ITO se presenta como una estrategia terapéutica con potencial beneficioso en pacientes pediátricos con alergia alimentaria, con capacidad para inducir cambios inmunológicos relevantes y mejorar su manejo clínico.



## ANEXOS

### Anexo 1: Aprobación del comité de ética



Región de Murcia  
Consejería de Salud



#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

##### CERTIFICA QUE,

El CEI ha valorado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Observacional Retrospectivo**

<b>Cod. Protocolo</b>	<b>No consta</b>
<b>Nº EudraCT</b>	No procede
<b>Título</b>	<b>Cambios en los biomarcadores inmunológicos en población pediátrica antes y después de la inducción a la tolerancia oral en alergia alimentaria.</b>
<b>Versión Protocolo</b>	Marzo de 2026
<b>Versión HIP</b>	exención
<b>Promotor:</b>	IP- M <sup>a</sup> Teresa Ruiz García - TFG. UCAM
<b>IP / Tutor Local:</b>	Carolina Díaz García
<b>Centro/Área Local:</b>	Servicio de Pediatría del Área II.

Evaluando la documentación presenta y los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente para este tipo de estudios, emite el siguiente informe

Informe:

Favorable



Fdo.: D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás

Nº Reg./Cód. Interno: **I-AREA2\_26- TFG M Teresa RG**

1 de 2



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos  
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia  
Tlf 968 110752 housinvestiacion@gmail.com

**Anexo 2: Protocolos de inducción de tolerancia oral (ITO) PAUTA RÁPIDA.  
Identificación.**

HOR A	1er día	2º día	3er día	4º día	5º día
	UNA HORA DE INTERVALO	UNA HORA DE INTERVALO	UNA HORA DE INTERVALO	DOS HORAS DE INTERVALO	DOS HORAS DE INTERVALO
9 horas	1 ml ( <b>1/100</b> )	16 ml ( <b>1/100</b> )	24 ml ( <b>1/10</b> )	32 ml (sin diluir)	100 ml (sin diluir)
10 horas	2 ml ( <b>1/100</b> )	32 ml ( <b>1/100</b> )	48 ml ( <b>1/10</b> )		
11hor as	4 ml ( <b>1/100</b> )	6 ml ( <b>1/10</b> )	8 ml (sin diluir)	64 ml (sin diluir)	200 ml (sin diluir)
12 horas	8 ml ( <b>1/100</b> )	12 ml ( <b>1/10</b> )	16 ml (sin diluir)		
13 horas	16 ml ( <b>1/100</b> )	24 ml ( <b>1/10</b> )	32 ml (sin diluir)	100 ml (sin diluir)	

**PAUTA ESTANDAR ITO LECHE DE VACA**

**Identificación:**

**PRIMER DÍA:**

**Fecha:**

**Con 30 minutos de intervalo, diluiremos la dosis en leche vegetal que el niño toma habitualmente (bebida de avena)**

DOSIS	HORA	REACCIÓN
1 ml al 1/100		
10 ml al 1/100		
1 ml al 1/10		
5ml 1/10		
10ml 1/10		
1ml		

- En el apartado de reacción: si no hay reacción anotar NR.
- Si no puede hacerse en dos días consecutivos, continuar administrando una vez al día en el domicilio la dosis máxima bien tolerada en el primer día e iniciar con esta dosis la siguiente jornada.
- Con la dosis máxima bien tolerada el segundo día continuar con su administración una vez al día en el domicilio y citar para continuar con la pauta en una semana.

### **LECHE SIN DILUIR: AUMENTOS SEMANALES**

- Una hora de observación tras la dosis
- Continuará tomando en el domicilio una vez al día la dosis tolerada en la consulta
- Si no puede acudir una semana, continuará con la dosis tolerada en el domicilio y acudirá cuando pueda para aumentar la dosis

DOSIS	DÍA	REACCIÓN EN DOMICILIO	REACCIÓN EN CONSULTA
2,5ml			

4 ml			
6 ml			
8 ml			
10 ml			
12 ml			
15 ml			
20 ml			
25 ml			
30 ml			
40 ml			
50 ml			
75 ml			
100 ml			
125 ml			
150 ml			
200 ml			

- Al finalizar la pauta continuar tomando diariamente en el domicilio al menos un vaso de leche (200-250 cc) o un yogurt
- Si por algún motivo se interrumpe su administración durante tres días, informará por teléfono para administrar una toma bajo control en la consulta.

### **PAUTA DE INDUCCION DE TOLERANCIA ORAL A LECHE DE VACA EN PACIENTES ANAFILACTICOS**

Identificación:

#### **PRIMER DÍA:**

Fecha:

Con una hora de intervalo

DOSIS (DILUCION EN AGUA)	HORA	REACCIÓN
1 ml al 1/100		
2 ml al 1/100		
4 ml al 1/100		
8 ml al 1/100		
1,6 ml al 1/10		

### **SEGUNDO DÍA:**

Fecha:

Con una hora de intervalo

DOSIS	HORA	REACCIÓN
1,6 ml al 1/10		
3,2 ml al 1/10		
6 ml al 1/10		
12 ml al 1/10		

En el apartado de reacción: si no hay reacción **anotar NR.**

Si no puede hacerse en dos días consecutivos, continuar administrando una vez al día en el domicilio la dosis máxima bien tolerada en el primer día e iniciar con esta dosis la siguiente jornada.

Con la dosis máxima bien tolerada el segundo día continuar con su administración una vez al día en el domicilio y citar para continuar con la pauta en una semana.

### **LECHE SIN DILUIR: AUMENTOS SEMANALES**

Aumentos del 20%.

Una hora de observación tras la dosis

Continuará tomando en el domicilio una vez al día la dosis tolerada en la consulta

Si no puede acudir una semana, continuará con la dosis tolerada en el domicilio y acudirá cuando pueda para aumentar la dosis

29 SEMANAS

DOSIS	DÍA	REACCIÓN EN DOMICILIO	REACCIÓN EN CONSULTA
1,2 ml			
1,5 ml			
1,8 ml			
2,2 ml			
2,7 ml			
3,2 ml			
3,8 ml			
4,5 ml			
5,5 ml			
6,5 ml			
8 ml			
9,5 ml			
11,5 ml			
14 ml			
17 ml			

20,5 ml			
DOSIS	DÍA	REACCIÓN EN DOMICILIO	REACCIÓN EN CONSULTA
25 ml			
30 ml			
36 ml			
45 ml			
55 ml			
65 ml			
80 ml			
95 ml			
110 ml			
130 ml			
150 ml			
175 ml			
200 ml			

- Al finalizar la pauta continuar tomando diariamente en el domicilio al menos un vaso de leche (200-250 cc) o un yogurt
- Si por algún motivo se interrumpe su administración durante tres días, informará por teléfono para administrar una toma bajo control en la consulta

### Anexo 3: Modelo de consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/D<sup>a</sup> .....  
con DNI ..... en calidad de .....del paciente  
D/D<sup>a</sup>....., manifiesta que el equipo  
médico-asistencial (Dres. ....) me ha informado  
que, siendo la impresión diagnóstica alergia a proteínas de vacuno, se necesita  
para su tratamiento la aplicación de desensibilización a la leche de vaca, que  
consiste en administrar progresivamente dosis crecientes de leche de vaca.

También se me han explicado los beneficios esperables y los riesgos más  
frecuentes o complicaciones que pueden presentarse, y que constan en hoja  
aparte, y las alternativas terapéuticas para mi caso, que consisten en esperar la  
evolución espontánea de la alergia.

Esta información me ha sido dada de manera comprensible y me han contestado  
a todas las preguntas que he hecho. Por tanto, una vez valorada la conveniencia  
de realizar el citado procedimiento terapéutico declaro que la información que he  
recibido ha sido satisfactoria y autorizo al equipo médico para que lleve a término  
el tratamiento propuesto, así como las ampliaciones o modificaciones que  
puedan plantearse en la ejecución del referido acto médico.

Cartagena, a ..... de ..... de .....

Firma del paciente

Firma del médico

Firma del testigo

DNI

Nombre y nº col.

#### REVOCACION

D/D<sup>a</sup> ..... en  
presencia del testigo D/D<sup>a</sup> .....  
DNI ..... revoco la autorización arriba señalada.

Firma de la persona responsable

Firma del testigo

Cartagena, a ..... de ..... de .....

## **Anexo 4: Recomendaciones de seguridad durante la ITO**

### **Si durante el incremento de las dosis en consulta, presenta:**

#### **Vómitos:**

- Observación en la consulta hasta su control
- Al día siguiente repetir la dosis en la consulta
- Si se repiten en la consulta volver a la dosis anterior, y si es bien tolerada, mantenerla en el domicilio y a la semana siguiente intentar seguir la pauta

#### **Prurito bucal, eritema o urticaria facial peribucal:**

- Esperar a su resolución espontánea
- Continuar la pauta

#### **Rino-conjuntivitis, tos, urticaria generalizada y/o angioedema:**

- Administrar: ATARAX jarabe y ml de ESTILSONA gotas. Al día siguiente administrar la dosis anterior bien tolerada en la consulta y si es bien tolerada, seguir en el domicilio y a la semana siguiente intentar seguir la pauta con incrementos semanales (valorando incrementos mas pequeños)

#### **Si presentara dificultad respiratoria con sibilantes o estridor:**

- Administrar: ADRENALINA IM cara lateral de muslo ( $\geq 25\text{Kg}$ : 300mcg/ $< 25\text{Kg}$ : 150mcg) , 1ml/Kg de ATARAX jarabe y (0.15ml/Kg) de ESTILSONA gotas/paidocort susp oral (Peso/3; ml cada 12h), SALBUTAMOL 100mcg MDI(peso/3) con cámara espaciadora . Que se completará con otras medidas si fuera necesario.
- Al día siguiente administrar la dosis anterior bien tolerada en la consulta y si es bien tolerada, seguir en el domicilio y a la semana siguiente intentar seguir la pauta con incrementos semanales (valorando incrementos mas pequeños)

#### **Si se repite en DOS ocasiones la reacción de urticaria generalizada y/o angioedema y/o dificultad respiratoria con sibilantes o estridor:**

- Al día siguiente administrar la dosis anterior bien tolerada en la consulta y si es bien tolerada, continuar con esta cantidad como dosis de mantenimiento

#### **Si en las tomas que realiza en el domicilio presenta:**

#### **Vómitos:**

- Al día siguiente repetir la dosis en la consulta
- Si se repiten en la consulta volver a la dosis anterior, si es bien tolerada mantenerla en el domicilio y a la semana siguiente si es bien tolerada intentar seguir la pauta

**Prurito bucal, eritema o urticaria facial peribucal:**

- Continuar la pauta

**Rino-conjuntivitis, tos, urticaria generalizada y/o angioedema y/o dificultad respiratoria con sibilantes o estridor:**

- Al día siguiente administrar la dosis anterior en la consulta y si es bien tolerada, seguir en domicilio
- A la semana siguiente si es bien tolerada, intentar seguir la pauta

**Si se repite en DOS ocasiones la reacción de urticaria generalizada y/o angioedema y/o dificultad respiratoria con sibilantes o estridor:**

- Administrar la dosis anterior en la consulta y si es bien tolerada, seguir en domicilio como dosis de mantenimiento.

**INSTRUCCIONES A LOS FAMILIARES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN LAS PAUTAS DE INDUCCION A TOLERANCIA ORAL A ALIMENTOS**

Tomar la dosis con comida, una vez al día. Evitar ejercicio en 2- 3 horas.

Enfermedad intercurrente:

- Crisis de asma: reducción 50 % de la dosis
- Gastroenteritis : reducción 50 % de la dosis
- Infección respiratoria con fiebre: volver a la dosis anterior

**Si tras la toma de leche presenta reacción:**

Vómitos: Acudirá al día siguiente a la consulta de alergia pediátrica para administrar la siguiente toma de leche.

Picor de boca, rojezes o ronchas solo por la cara, alrededor de la boca:

- Administrar: 1ml/Kg de Atarax jarabe.
- Si se repiten, informar al médico por teléfono, por correo electrónico o

acudiendo a la consulta.

Congestión nasal, de ojos, tos, ronchas por el cuerpo o hinchazón de labios o de párpados:

- Administrar: 1ml/Kg de Atarax jarabe y 0.15ml/Kg ml de ESTILSONA /Paidocort 3mg/ml (o 5 ml CELESEMINE jarabe en mayores de 7 años).
- Acudirá al día siguiente a la consulta de alergia pediátrica para administrar la siguiente toma de leche.

Si presenta dificultad para respirar con tos o pitos:

- Administrar: Salbutamol MDI 100mcg con cámara espaciadora
- o Adrenalina 0,15 o 0,30 mg según corresponda por su peso
- o Acudir al servicio médico de urgencias del hospital
- Acudirá al día siguiente a la consulta de alergia pediátrica para administrar la siguiente toma de leche.

- Si se presenta reacción de urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis, broncoespasmo, dolor abdominal o vómitos. Tras su resolución, al día siguiente volver a administrar la dosis anterior bien tolerada, en el Hospital o en domicilio según la gravedad de la reacción y tras comprobar su tolerancia, continuar con esta dosis en el domicilio e intentar volver a aumentar en la siguiente semana

- Si por algún motivo se interrumpe su administración durante tres días, informará por teléfono para administrar una toma bajo control en la consulta

Para cualquier reacción que no sea leve y breve deberá acudir al servicio de urgencias hospitalario, administrando el tratamiento adecuado durante el traslado.

Tras cualquier tipo de reacción, además de administrar el tratamiento correspondiente llamará al médico a la consulta (, solo mañanas laborables) o mandará un correo electrónico a la unidad ([neumoinfantilhusl@gmail.com](mailto:neumoinfantilhusl@gmail.com)).

## BIBLIOGRAFIA

1. Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina*. 2020;56(3):111.
2. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children—the current status and the way forward. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2022;11(3):253–69.
3. Martorell Aragonés A. Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios. 2019. Disponible en: [https://static.aeped.es/19\\_inmunoterapia\\_alimentos\\_93a84067dc.pdf](https://static.aeped.es/19_inmunoterapia_alimentos_93a84067dc.pdf)
4. Akarsu A, Brindisi G, Fiocchi A, Zicari AM, Arasi S. Oral Immunotherapy in Food Allergy: A Critical Pediatric Perspective. *Frontiers in Pediatrics*. 2022 Feb 22;10(0).
5. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergologia et Immunopathologia*. 2017 Jul;45(4):393–404.
6. Gubbels L, Saffery R, Neeland MR. New insights into the mechanisms of childhood food allergies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2025 Mar 31;36(4).
7. Schoos AMM, Bullens D, Chawes BL, Costa J, De Vlieger L, DunnGalvin A, et al. Immunological Outcomes of Allergen-Specific Immunotherapy in Food Allergy. *Frontiers in Immunology*. 2020 Nov 3;11(0).
8. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, R. García-Rodríguez, Blasco C, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Part II: Maintenance Phase of Cow Milk (CM) and Egg Oral Immunotherapy (OIT), Special Treatment Dosing Schedules. Models of Dosing Schedules of OIT With CM and Egg. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2017 Oct 20;27(5):279–90.
9. Sindher S, Long AJ, Acharya S, Sampath V, Nadeau K. The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018 Feb 17;55(2):190–204.

10. Buono EV, Gianni G, Scavone S, Esposito S, Caffarelli C. Omalizumab and Oral Immunotherapy in IgE-Mediated Food Allergy in Children: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2025 Mar 20 [cited 2025 Mar 24];18(3):437.
11. Cronin, C.; Ramesh, Y.; De Pieri, C.; Velasco, R.; Trujillo, J. Early Introduction of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients* 2023, 15, 1397. doi: 10.3390/nu15061397
12. Gunaydin NC, Azarsiz E, Susluer SY, Kutukculer N, Gunduz C, Gulen F, et al. Immunologic changes during desensitization with cow's milk: How it differs from natural tolerance or nonallergic state? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2022 Dec;129(6):751-757.e3.
13. Tamaş TP, Ciurariu E. Allergen Immunotherapy: Pitfalls, Perks and Unexpected Allies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 Apr 9;26(8):3535–5.
14. Nikolov G, Todorova Y, Emilova R, Hristova D, Nikolova M, Petrunov B. Allergen-Specific IgE and IgG4 as Biomarkers for Immunologic Changes during Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Antibodies*. 2021 Dec 7;10(4):49.
15. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Dec;122(6):1154–1160.
16. Salmivesi S, Paasilta M, Huhtala H, Nieminen R, Moilanen E, Korppi M. Changes in biomarkers during a six-month oral immunotherapy intervention for cow's milk allergy. *Acta Paediatrica*. 2016 Oct 10;105(11):1349–1354.
17. Bukhari E, Gabrielli S, McCusker C, Upton J, Grunebaum E, Chan ES, et al. Skin prick test in milk allergic patients undergoing oral immunotherapy: Does the milk form used for skin tests matter? *Frontiers in Allergy*. 2022 Aug 8;3.
18. Lasagni G, Vetrugno L, Maggiore CM, Galassetti C, Colo GD, Pavan F, et al. Oral Immunotherapy-Induced Changes in IgE, IgG, and IgA: A Review

of Antibody Isotype Shifts and Their Clinical Relevance in Food Allergy. *Antibodies*. 2026 Jan 7;15(1):6.

19. Eicher T, Kelly RS, Braisted J, Siddiqui JK, Celedón J, Clish C, et al. Consistent Multi-Omic Relationships Uncover Molecular Basis of Pediatric Asthma IgE Regulation. 2024 Jun 6.
20. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Apr;137(4):1103-1110.e11.



## TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

**Tabla 1: Características clínicas y demográficas de la muestra basal (N = 10)**

<b>Variables</b>	<b>Resultado (media +/- DE o %)</b>
Edad al inicio ITO (años)	6,71 +/- 3,09 (Rango: 1-11)
Sexo (Varón/Mujer)	50% 50%
Asma	60%
Anafilaxia (antecedentes)	88,9%
Triptasa basal ( $\mu\text{g/L}$ )	4,20 +/- 1,62
Tratamiento con Omalizumab	30%

Leyenda: recoge el perfil demográfico y clínico inicial, incluyendo prevalencia de asma (60%), antecedentes de anafilaxia (88,9%) y niveles basales de triptasa.

**Tabla 2: Evolución de los niveles de IgE total y específica frente a las proteínas de la leche de vaca al inicio (T0) y a los 6 meses (T1).**

<b>Variable</b>	<b>Media T0</b>	<b>Media T1</b>	<b>p</b>	<b>d de Cohen</b>
IgE total	1393,14 kUA/L	397,91 kUA/L	0,342	
IgE leche	52,85 kUA/L	45,27 kUA/L	0,662	0,162
IgE caseína	40,96 kUA/L	25,88 kUA/L	0,298	0,397
IgE beta-lactoglobulina	21,19 kUA/L	19,99 kUA/L	0,235	0,459
IgE alfa-lactoalbúmina	14,29 kUA/L	22,34 kUA/L	0,452	

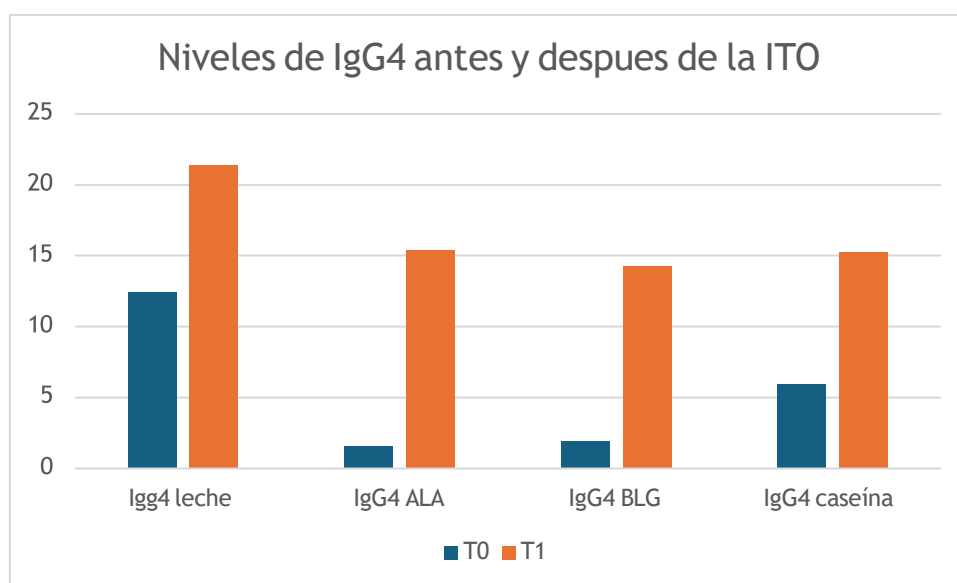
Leyenda: muestra la tendencia descendente de la IgE (kUA/L) y la ausencia de significación estadística ( $p > 0,05$ ) debido a la alta dispersión de los datos.

**Tabla 3: Evolución de IgG4 específica y ratios IgE/IgG4 durante la inducción a la tolerancia oral.**

Variable	Medida T0	Medida T1	p	r de Pearson	d de Cohen
IgG4 leche	12,45 mg/L	21,40 mg/L	0,005*		
IgG4 caseína	5,94 mg/L	15,25 mg/L	0,032*		-0,863
IgG4 beta-lactoglobulina	1,92 mg/L	14,31 mg/L	0,030*		-0,876
IgG4 alfa-lactoalbúmina	1,60 mg/L	15,37 mg/L	0,019*		-0,971
IgE/IgG4 leche			<0,001**	0,960	
IgE/IgG4 alfa-lactoalbumina			<0,001**	0,993	
IgE/IgG4 caseína			<0,001**	0,983	

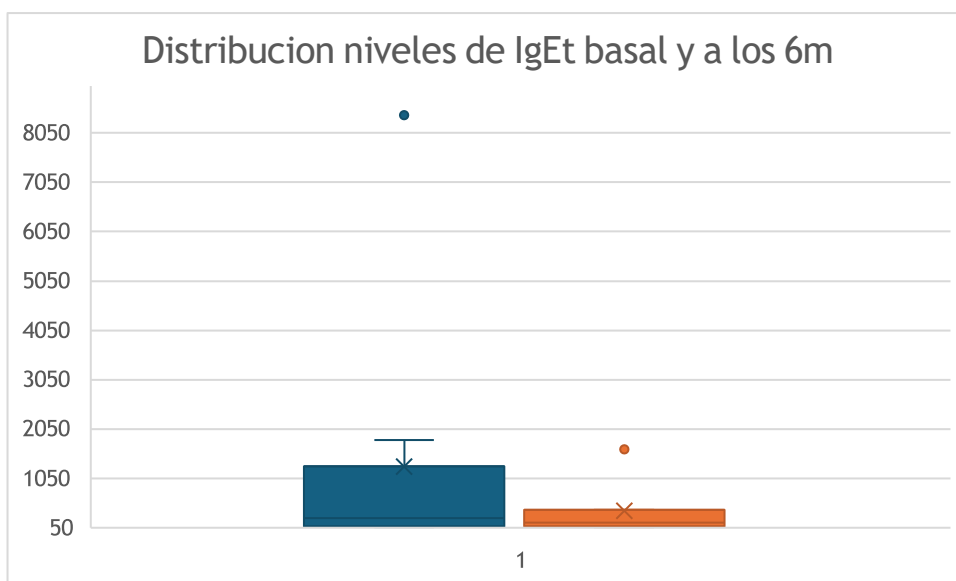
Leyenda: se observa un aumento significativo de IgG4 en todos los alérgenos analizados ( $p < 0,05$ ) y una fuerte correlación en las ratios IgE/IgG4 entre ambos momentos del seguimiento.

**Gráfico A: Variación de los niveles de IgG4 específica frente a las proteínas de la leche de vaca tras 6 meses de inmunotolerancia oral.**



Leyenda: representación visual del incremento robusto de la IgG4 en leche total, ALA, BLG y caseína entre el momento basal y el seguimiento.

**Gráfico B: Distribución y variabilidad de los niveles de IgE total (UI/mL) basal y a los 6 meses de seguimiento.**



Leyenda: diagrama de cajas y bigotes que ilustra la marcada asimetría positiva y la presencia de valores extremos (outliers) que condicionan el análisis estadístico.

**Tabla 4: Resumen de factores predictivos y correlaciones**

<b>Factor analizado</b>	<b>Variable de resultado</b>	<b>Resultado estadístico</b>	<b>Significación (p)</b>
Edad	Duracion ITO	$r = 0,180$	0,168
Nivel de estudios padres	Duracion ITO	$F = 0,445$	0,658
Prick test basal	IgE específica sangre	$p > 0,05$	No correlación

Leyenda: sintetiza la relación entre variables como edad, nivel de estudios y prick test con el éxito o duración de la ITO, destacando la falta de influencia de factores demográficos.