



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

**DIFERENCIAS EN EL PERFIL CLÍNICO E  
INMUNOLÓGICO DE PACIENTES ALÉRGICOS A  
FRUTAS EN EL ÁREA ESTE DE ESPAÑA**

Autora: MARÍA VICTORIA MORENO CANTÓ

Directores: Dra. ESTHER CAPARRÓS CAYUELA

Dr. EMILIO FLORES PARDO

Dr. FRANCISCO JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ





**ÍNDICE**

---



# ÍNDICE

## I. INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes y estado actual del tema	1
2. Generación de la respuesta inmune	2
2.1 Linfocitos T	3
2.2 Células presentadoras de antígeno	4
2.3 Células NK	5
2.4 Activación de los linfocitos T	6
2.5 Subpoblaciones de linfocitos T cooperadores	8
2.6 Linfocitos B e inmunoglobulinas	9
2.7 Regulación de la síntesis de IgE	11
2.8 Mediadores de mastocitos, basófilos y eosinófilos	11
3. Reacciones de hipersensibilidad	12
4. Alergia	14
4.1 Alergia mediada por IgE	15
4.2 Alergia no IgE mediada	16
5. Alergia ambiental	17
5.1 Especies de pólenes más relevantes en España.	18
6. Alergia a alimentos	19
6.1 Pruebas <i>in vitro</i>	24
6.2 Pruebas <i>in vivo</i>	24
6.3 Principales alimentos alergénicos en la región este de España.	26
6.4 Principales alimentos alergénicos en España	27
6.5 Alergia a frutos secos	27
7. Alergia a frutas	28
8. Reactividad cruzada frutas-pólenes	32
9. Asociación en reacciones de hipersensibilidad pólenes y alimentos en España.	34

10. Alergia respiratoria de origen polínico en pacientes con alergia alimentaria	36
11. Hipótesis actuales sobre alergia alimentaria y alergia ambiental	37
12. Factores que influyen en la respuesta alérgica	38
12.1 Alérgeno	39
12.2 Exposición al alérgeno	40
13. Principales familias botánicas y relación con el síndrome polen-alimentos.	41
14. Proteínas de defensa y de reserva como alérgenos vegetales	43
14.1 Panalérgenos	44
15. LTPs como panalérgenos vegetales en poblaciones del área este de España.	47
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
1. Tipo de estudio	55
2. Sujetos del estudio	55
2.1 Selección de sujetos que participan en el estudio	55
2.2 Tamaño de la muestra	57
2.3 Criterios clasificativos geográficos de la muestra	57
3. Procedimiento de intervenciones realizadas a la muestra	57
3.1 Anamnesis	58
3.2 Sintomatología a alimentos	59
3.2.1 Cuestionario de calidad de vida	59
3.3 Pruebas cutáneas	60
3.3.1 Prick-test	60
3.3.2 Prick-prick	60
3.4 Test de provocación oral	61

3.5 Muestras de sangre	62
3.6 Determinación IgE específica e IgE total	62
3.7 Estudio de componentes alergénicos	63
3.7.1 Componentes de alergia alimentos	64
3.7.2 Proteínas de origen animal	65
3.7.3 Componentes de alergia a polen	66
3.7.4 Otros componentes	66
4. Tratamiento de los resultados	67

## IV. RESULTADOS

1. Muestra del estudio	71
2. Clasificación muestra de pacientes	72
3. Características epidemiológicas y clínicas	73
3.1 Características epidemiológicas	73
3.1.1 Edad y sexo	73
3.1.2 Ocupación	73
3.2 Características clínicas	74
3.2.1 Antecedentes personales y familiares	74
3.2.2 Inmunoterapia	76
4. Perfil clínico de los pacientes	77
4.1 Perfil clínico específico de los pacientes del área este de España.	85
- Cuestionario de calidad de vida	88
5. Perfil inmunológico de los pacientes	90
- Pruebas cutáneas	90
- Estudios de prick-prick	92
- IgE específica e IgE total	93
- Provocación oral	94
- Estudio de componentes moleculares	94
6. Alergias alimentarias	95

6.1 Frutas	95
6.2 Otras alergias alimentarias	97
- Frutos secos	97
- Verduras	98
- Leguminosas	99
7. Sensibilización a polen	100
8. Sensibilización a panalérgenos	103
9. Alérgenos moleculares	105
Estudio de componentes alergénicos de frutas	105
10. Correlación entre principales alérgenos moleculares y alimentos diagnosticados.	109
11. Correlación entre principales alérgenos moleculares y pólenes diagnosticados mediante pruebas cutáneas.	110
12. Relación entre las pruebas cutáneas y la sintomatología	111
13. Correlación entre las pruebas cutáneas y el diagnóstico	115
- Reactividad cruzada de la sintomatología con otros componentes moleculares.	116
14. Polisensibilizaciones	118
14.1 Pacientes alérgicos a frutas con sensibilización a pólenes	120
14.2 Pacientes alérgicos a pólenes con sensibilización a pólenes	120
15. Principales resultados del trabajo	122

## **V. DISCUSIÓN**

1. Discusión metodológica	129
1.1 Tipo de estudio	129
1.2 Sujetos	129
1.3 Intervenciones sobre la muestra	130
2. Discusión de resultados	133



2.1 Datos epidemiológicos	134
2.2 Características clínicas	134
2.3 Perfil clínico de los pacientes	135
2.3.1 Cuestionario de calidad de vida	138
2.4 Perfil inmunológico de los pacientes	139
2.4.1 Sensibilización a frutas	139
2.4.2 Sensibilización a pólenes	140
2.4.3 Componentes moleculares y reactividad cruzada	142
- Profilinas	143
- Proteínas transportadoras de lípidos	145
2.4.4 Otras alergias alimentarias	146
- Frutos secos	146
- Verduras	147
- Legumbres	148
2.5 Correlación entre principales alérgenos moleculares y alimentos diagnosticados	149
2.6 Correlación entre principales alérgenos moleculares y pólenes diagnosticados mediante pruebas cutáneas.	150
2.7 Polisensibilizaciones a alimentos y polisensibilizaciones a pólenes.	150
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>155</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>159</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>175</b>





## ABREVIATURAS

---



AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AEPNAA	Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y látex
APC	Células presentadoras de antígenos profesionales
BCR	Complejo receptor para antígeno de linfocito B
CCD	Carbohidratos de glicoproteínas alergénicas
cDNA	DNA complementario
CL	Células de Langerhans
CMF	Citometría de flujo
DAG	Diacilglicerol
DCs	Células dendríticas
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
FPIES	Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta
HGU	Hospital General Universitario
PMN	Polimorfonucleares
Ig	Inmunoglobulinas
IL	Interleucinas
IP <sub>3</sub>	Inositol 1, 4,5 trifosfato
ISU	Unidades estándar ISAC
kDa	kiloDaltons
LT	Leucotrienos
LTPs	Proteínas de transferencia de lípidos
MHC	Complejo Principal de Histocompatibilidad
MR	Receptor de manosa
NK	Células <i>Natural Killer</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	Factor activador de plaquetas

PGD	Prostaglandinas
PIP <sub>2</sub>	Fosfatidilinositol bifosfato
PR	Proteína relacionada con patogénesis
PRP	Proteína defensa frente a patógenos
PTK	Proteínas tirosina-quinasa
RC	Reactividad cruzada
SAO	Síndrome de alergia oral
SEAC	Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica
SEICAP	Sociedad española de inmunología clínica y alergia pediátrica
SIT	Inmunoterapia específica
Tc	Linfocito T citotóxico o citolítico
TCR	Receptor antigénico del linfocito T
Th	Linfocitos T cooperadores (helper)
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
VCAM	Moléculas de adhesión vasculares

## FIGURAS

**FIGURA 1.** Mecanismos de la reacción alérgica.

**FIGURA 2.** Relación síndrome polen-alimentos. Familias de plantas y alimentos relacionados con el síndrome polen-alimentos.

**FIGURA 3.** Agrupación de hospitales por zonas geográficas.

**FIGURA 4.** Procedimiento de intervención realizado a los pacientes de la muestra.

**FIGURA 5.** Esquema de funcionamiento InmunoCAP ISAC (Phadia).

**FIGURA 6.** Agrupación de hospitales por zonas geográficas.

**FIGURA 7.** Clasificación de pacientes utilizados para el estudio.

**FIGURA 8.** Descriptivos clínicos personales y familiares por zonas geográficas.

**FIGURA 9.** Prevalencia de sintomatología clínica a distintas frutas en España.

**FIGURA 10A/10B.** Sintomatología alérgica de las principales frutas.

**FIGURA 11.** Sintomatología alérgica del melocotón en las distintas zonas geográficas.

**FIGURA 12.** Sintomatología alérgica del melón en las distintas zonas geográficas.

**FIGURA 13.** Sintomatología alérgica del plátano en las distintas zonas geográficas.

**FIGURA 14.** Prevalencia de sintomatología clínica a distintas frutas en la zona este de España.

**FIGURA 15.** Sensibilizaciones a frutas por zonas geográficas.

**FIGURA 16.** Porcentajes de frutas en los que se realiza prueba cutánea y prick-prick.

**FIGURA 17.** Prevalencia de alergia a frutas en la región este de España.

**FIGURA 18.** Descripción de alergenidad de los distintos pólenes por zonas geográficas.

**FIGURA 19.** Porcentaje de sensibilización a polen en la región este de España.

**FIGURA 20.** Descripción de alergenidad molecular de frutas por zonas geográficas.

**FIGURA 21.** Sintomatología alérgica de frutas en función de los alérgenos moleculares.

**FIGURA 22.** Sintomatología alérgica de frutas en función de las pruebas cutáneas.





## TABLAS

**TABLA 1.** Prevalencia de alergia a alimentos en Francia, Israel y España.

**TABLA 2.** Clasificación de los principales alérgenos de frutas y hortalizas.

**TABLA 3.** Revisión entre asociaciones de pólenes y alimentos.

**TABLA 4.** Principales alérgenos alimentarios en proteínas de defensa y reserva de origen vegetal.

**TABLA 5.** IgE específicas a componentes alergénicos determinadas por ImmunoCap ISAC.

**TABLA 6.** Sensibilizaciones a alimentos, pólenes y ambos.

**TABLA 7.** Alergia a frutas y sensibilización a pólenes en distintas zonas geográficas.

**TABLA 8.** Descriptivos de carácter demográfico.

**TABLA 9.** Ocupación por zonas geográficas.

**TABLA 10.** Descriptivos clínicos personales y familiares por zonas geográficas.

**TABLA 11.** Tratamiento previo con inmunoterapia.

**TABLA 12.** Sintomatología clínica de los pacientes alérgicos a frutas en España.

**TABLA 13.** Sintomatología alérgica de las 10 principales frutas con mayor sintomatología clínica.

**TABLA 14.** Sintomatología alérgica de las principales frutas en las distintas zonas geográficas.

**TABLA 15.** Sintomatología clínica de los pacientes alérgicos a frutas en la zona este con respecto al resto de España.

**TABLA 16.** Sintomatología alérgica de las principales frutas en la región este de España.

**TABLA 17.** Cuestionario de calidad de vida.

**TABLA 18.** Sensibilizaciones a alimentos por área geográfica.

**TABLA 19.** Valores de IgE total en pacientes alérgicos a frutas.

**TABLA 20.** Comparación del estudio de componentes moleculares a frutas en la zona este de España frente a toda España.

**TABLA 21.** Significación estadística del estudio de componentes moleculares a frutas de la zona este de España frente a toda España.

**TABLA 22.** Descripción de alergenidad de frutas por zonas geográficas.

**TABLA 23.** Descripción de alergenidad de frutas en el área este de España.

**TABLA 24.** Descripción de alergenidad de frutos secos por zonas geográficas.

**TABLA 25.** Porcentajes de pacientes alérgicos a verduras por zonas geográficas.

**TABLA 26.** Descripción de alergenidad de leguminosas por zonas geográficas.

**TABLA 27.** Descripción de alergenidad de los distintos pólenes por zonas geográficas.

**TABLA 28.** Porcentaje de sensibilización a polen en la región este de España.

**TABLA 29.** Descripción de la sensibilización a distintos pólenes con un diagnóstico de alergia a frutas.

**TABLA 30.** Distribución de sensibilización a panalérgenos por zonas geográficas.

**TABLA 31.** Descripción de la sensibilización a panalérgenos con un diagnóstico de alergia a frutas.

**TABLA 32.** Estudio de los principales panalérgenos con distintos diagnósticos alimentarios.

**TABLA 33.** Descripción de alergenidad molecular de frutas por zonas geográficas.

**TABLA 34.** Sintomatología alérgica de frutas en función de los alérgenos moleculares.

**TABLA 35.** Sintomatología alérgica en función de los alérgenos moleculares en la zona este de España.

**TABLA 36.** Estudio de la reactividad cruzada de las principales frutas con el látex.

**TABLA 37.** Correlación entre el diagnóstico y el alérgeno molecular de los alimentos.

**TABLA 38.** Correlación entre el diagnóstico por pruebas cutáneas y el alérgeno molecular de los pólenes.

**TABLA 39.** Relación entre pruebas cutáneas positivas y sintomatología positiva para distintas frutas en España.

**TABLA 40.** Sintomatología alérgica de frutas en función de las pruebas cutáneas.

**TABLA 41.** Relación entre pruebas cutáneas positivas y sintomatología positiva para distintas frutas en la zona este de España.

**TABLA 42.** Sintomatología alérgica de frutas en función de las pruebas cutáneas en la zona este de España.

**TABLA 43.** Correlación entre el prick cutáneo y el diagnóstico a frutas en España.

**TABLA 44.** Correlación entre el prick cutáneo y el diagnóstico a frutas en la zona este de España.

**TABLA 45.** Número de sensibilizaciones a frutas de la totalidad de la muestra estudiada.

**TABLA 46.** Número de sensibilizaciones a pólenes de la totalidad de la muestra.

**TABLA 47.** Número de sensibilizaciones a frutas y pólenes de los pacientes de la zona este de España.

**TABLA 48.** Descripción de alergenidad molecular de pólenes y plantas por zonas geográficas.

**TABLA 49.** Descripción de alergenidad molecular de frutos secos por zonas geográficas.

**TABLA 50.** Descripción de alergenidad molecular de otros alérgenos en las distintas áreas geográficas.

**TABLA 51.** Número de sensibilizaciones a pólenes de los pacientes alérgicos a frutas.

**TABLA 52.** Número de sensibilizaciones a alimentos de los pacientes alérgicos a frutas.

**TABLA 53.** Número de sensibilizaciones a pólenes de los pacientes alérgicos a pólenes.

**TABLA 54.** Número de sensibilizaciones a alimentos de los pacientes alérgicos a pólenes.

**TABLA 55.** Panel de pruebas cutáneas óptimo en la sospecha de alergias a alimentos de origen vegetal.





## I. INTRODUCCIÓN

---



## 1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA:

Desde la antigüedad se sabe que alimentos habitualmente seguros para la mayoría de la población, en ocasiones pueden ser los responsables de reacciones adversas en algunos individuos. Hipócrates ya describió, hace más de 2.000 años, que la leche de vaca podía causar alteraciones digestivas y urticaria. Las primeras descripciones de reacciones anafilácticas a alimentos como huevo y pescado se remontan a los siglos XVI y XVII, pero la comunidad médica ha sido muy reticente a estudiar e investigar las reacciones adversas derivadas de la ingestión de alimentos. Durante mucho tiempo, enfermedades y síntomas inespecíficos han sido etiquetados como alergia, lo que ha creado una gran confusión sobre el tema. En 1921, Prausnitz y Küstner consiguieron hacer una gran aportación al conocimiento de las enfermedades alérgicas al demostrar que la sustancia responsable de la reacción alérgica a pescado que sufría Küstner estaba presente en su suero y podía transferirse a un individuo sano que no era sensible al pescado. A comienzos del siglo XX se empezaron a describir casos de alergia a alimentos en la literatura europea y se comenzó a evaluar el papel de las pruebas cutáneas en la alergia a alimentos. Poco más tarde, a mediados del siglo pasado, se propuso la utilización de la provocación con alimento doble ciego, controlada con placebo, para establecer un diagnóstico adecuado. Sin embargo, la falta de una metodología diagnóstica correcta ha hecho que el diagnóstico de las reacciones adversas a alimentos y más concretamente de la alergia a alimentos haya sido confuso hasta hace pocos años, y durante mucho tiempo ha habido una gran controversia sobre la definición de conceptos y la clasificación de las diferentes reacciones adversas causadas por alimentos. En los últimos años ha crecido el interés por el estudio de esta patología y se han hecho varios intentos de hacer una clasificación adecuada para su abordaje diagnóstico y terapéutico<sup>5</sup>.

La problemática que genera en el Sistema Sanitario de Salud tanto la alergia a pólenes, como a los alimentos es de sobra conocida. Se considera que el 21,6 % de la población española adulta es alérgica<sup>84</sup>, aunque esta prevalencia alcanza el 23,8 % en las regiones de Levante. Representando una alta morbilidad y un gran coste tanto a nivel asistencial como farmacológico y adquiriendo aún más protagonismo debido al imparable aumento en las cifras de prevalencia en todo el mundo. Es un hecho

clínicamente aceptado que la prevalencia de la alergia está aumentando de forma considerable. Se considera que más del 20 % de la población mundial es atópica, esto es, que tiene la capacidad de poder desarrollar síntomas alérgicos que pueden provocar asma extrínseca, rinitis y/o conjuntivitis alérgica, eccema atópico y anafilaxias. Se prevé que en la segunda mitad de este siglo, en condiciones similares a las actuales, dicha prevalencia podría situarse alrededor del 40-50 %<sup>84</sup>.

## **2. GENERACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE**

El Sistema Inmune está formado por distintos tejidos, células y moléculas estrechamente relacionadas entre sí y con funciones complementarias. Las células del sistema inmune en su gran mayoría se originan en la médula ósea, siguiendo dos vías distintas:

- Linaje mieloide, que da lugar a polimorfonucleares (PMN), mastocitos, células dendríticas, monocitos, eritrocitos y plaquetas.
- Linaje linfoide, que produce linfocitos T, linfocitos B y células NK.

Otras células importantes son las del endotelio vascular y las células foliculares dendríticas. Las células endoteliales son vitales para el tráfico leucocitario entre la sangre y los tejidos periféricos, y las células foliculares dendríticas son esenciales para el mantenimiento de los linfocitos B de memoria.

La diferenciación de los linfocitos se encuentra mediada por la secreción de factores solubles, llamados citocinas, por parte de las propias células del sistema inmune (principalmente macrófagos, linfocitos T y células NK). Estas moléculas pueden ser activadoras o inhibitoras, de modo que una misma molécula puede funcionar de diferente manera según la célula diana sobre la que actúe.



## 2.1 Linfocitos T

Los linfocitos T son, junto con los B, responsables de la respuesta inmune específica. En su membrana expresan un receptor antigénico formado por dos polipéptidos (receptor antigénico del linfocito T, TCR) acompañado con CD3, que se encarga de transducir el reconocimiento de antígeno al interior celular. Cada clon de linfocitos T expresa un TCR distinto, generado por un proceso de recombinación genética, que hace que cada clon tenga una especificidad antigénica distinta.

Gracias al receptor de membrana, el linfocito T va a reconocer al antígeno, pero para esto, dicho antígeno ha de estar procesado (los TCR reconocen péptidos cortos) y presentando unido de forma no covalente a una molécula MHC.

Los tipos principales de linfocitos T son:

1. *Citolíticos o citotóxicos (Tc)*, que expresan CD8 en membrana y reconocen péptidos presentados por moléculas MHC clase I (expresadas por todas las células del organismo, excepto hematíes). Su función es lisar células tumorales y células infectadas por virus.
2. *Cooperadores (Th, "helper")*, que expresan la molécula CD4 y reconocen péptidos unidos a MHC de clase II (expresadas por células presentadoras de antígenos (APC)). Su función es activar linfocitos Tc, B y otras células para que lleven a cabo sus funciones efectoras. La cooperación se realiza a través de la secreción de citocinas y por interacciones célula-célula a través de moléculas de membrana.
3. *Linfocitos T reguladores*, son una población especializada que actúa suprimiendo la activación de otras células inmunes, manteniendo de este modo la homeostasis del sistema inmune, la tolerancia a lo propio y el control de la respuesta excesiva contra los antígenos externos. Las células T reguladoras son las que expresan CD4, CD25 y Foxp3.

## 2.2 Células presentadoras de antígeno

Las células presentadoras de antígeno profesionales (Antigen Presenting Cells, APC) procesan y muestran antígenos en forma de pequeños péptidos en el seno de moléculas MHC de clase II.

Las principales células presentadoras de antígenos son las células B, monocitos/macrófagos y células dendríticas (DCs). Los linfocitos B reconocen el antígeno a través de las inmunoglobulinas de membrana, que forman el complejo receptor para antígeno de linfocito B (BCR). Lo endocitan, procesan y presentan formando complejos péptido-MHC con dichas moléculas de histocompatibilidad, a linfocitos T.

Los macrófagos reconocen al antígeno de un modo muy poco específico y lo fagocitan. Para este proceso se han identificado distintos receptores y moléculas, además del receptor para la región Fc de IgG y el receptor para el componente C3b del complemento (receptores para opsoninas), como son el receptor de manosa (MR), monosacárido relativamente abundante en la superficie externa de procariotas.

A las células dendríticas se las reconoce como las células presentadoras de antígenos por excelencia, también llamadas profesionales, y por lo tanto expresan MHC tipo II. Los diversos tipos de DCs tienen un origen común en la médula ósea, diferenciándose luego bajo la influencia de variados estímulos y distribuyéndose en órganos linfoides y no linfoides. Desde los tejidos periféricos migran a los ganglios linfáticos donde presentan el antígeno a los linfocitos T. Dependiendo del microambiente expresan diversos marcadores de superficie y son capaces de secretar citocinas como IL-12, IL-1 o TNF.

Las células de Langerhans se localizan en la epidermis. Reconocen el antígeno por receptores para Fc de Ig y de complemento, lo endocitan y presentan los fragmentos peptídicos en MHC-II a linfocitos T en piel. Si a la vez hay un estímulo inflamatorio, las células de Langerhans migran a los ganglios linfáticos locales con el antígeno procesado. Cuando llegan al ganglio linfático se transforman en células dendríticas interdigitantes presentando activamente antígeno a linfocitos T. Durante su migración aumentan la expresión de moléculas MHC-II, transformándose así en DCs maduras, las APC más eficaces del organismo.

El interés hacia ellas fue estimulado por los trabajos de Steinman llevados a cabo a partir de la década del setenta, quien afirmó que las CL correspondían a un linaje celular no reconocido hasta el momento: el de las células dendríticas que se encuentran en órganos linfáticos, piel y mucosas y que jugarían un papel preponderante en el reconocimiento de antígenos.

Sin embargo, dadas las grandes dificultades para obtener poblaciones puras de células dendríticas, y el escaso número de anticuerpos monoclonales específicos que se podían obtener a partir de ellas, se puso seriamente en duda su existencia. El hecho de que, una vez aisladas fueran fácilmente confundidas con fagocitos mononucleares, complicaba aún más su identificación.

Por otra parte existió un amplio debate acerca de la naturaleza del precursor de las DCs ya que su origen se presentaba incierto. En la actualidad, se acepta que las DCs derivan de una única célula progenitora de la médula ósea, que constituyen una familia de células caracterizada por la expresión de altos niveles de MHC-II, y que su función específica es la de ser presentadoras de antígenos, e inmunoestimuladoras de linfocitos T naïve. Recientemente se han publicado investigaciones sobre su posible papel en la respuesta alérgica, aunque todavía no está claramente definido.

### **2.3 Células NK**

Las células NK constituyen una línea de diferenciación distinta de linfocitos B y T. No expresan TCR, sino que poseen receptores capaces de detectar la ausencia de moléculas MHC. Esto es algo que puede suceder en células tumorales o infectadas por virus, de ahí que funcionalmente se caractericen por su actividad citolítica frente a este tipo de células. Además, las células NK tienen un importante papel regulador de las funciones de otras células del sistema inmune mediante la producción de citocinas, especialmente IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .

Fenotípicamente, las células NK no poseen marcadores que las definan, como sí ocurre con linfocitos T o B. Expresan moléculas de superficie como son CD2, CD7 y CD8, CD16 y CD94, o CD11b y CD16 que son también expresadas por monocitos y granulocitos<sup>177</sup>.

## 2.4 Activación de los linfocitos T

El linfocito T posee moléculas correceptoras, CD4 y CD8, que al igual que el TCR, tiene como ligando la molécula de histocompatibilidad de la célula presentadora o diana. Ambas moléculas se expresan en subpoblaciones de linfocitos T maduros. El correceptor CD4 tiene afinidad por las moléculas MHC de clase II, mientras que el CD8 tiene afinidad por las de clase I. Los linfocitos T también tienen en su membrana moléculas coestimuladoras, que pueden clasificarse según su secuencia en cuatro superfamilias proteicas: superfamilia de inmunoglobulinas, con función de señalización (CD2, CD28), integrinas, con función de adhesión (CD11a/CD18, CD49d/CD29), mucinas, con función heterogénea, señalización y adhesión (CD43, CD45) y limpiadoras, con función de adhesión (CD5).

Cuando se produce la interacción linfocito T-célula diana o presentadora, a través de su TCR-MHC, las moléculas coestimuladoras entran en contacto con sus ligandos. No se conocen las consecuencias de estas señales accesorias con precisión, pero parece ser que el linfocito T las utiliza para la identificación total de la célula con la que está contactando y estabilización de la interacción.

Las moléculas coestimuladoras de la superfamilia de las inmunoglobulinas se han encontrado asociadas con quinasas intracitoplasmáticas (proteínas capaces de fosforilar a otras moléculas de la célula, como proteínas o lípidos, con el fin de modificar sus funciones enzimáticas). Es destacable la asociación CD4 y CD8 con la tirosina-quinasa de proteínas (*protein-tyrosine kinase* o PTK) denominada Lck o p56.

El reconocimiento del antígeno por el complejo TCR del linfocito T genera una señal que se une a la desencadenada por moléculas accesorias. Estas señales tienen como consecuencia la generación de una cascada bioquímica en el interior del linfocito. En esta cascada se producen reacciones como:

1. *Fosforilación/defosforilación de diversas moléculas.* El reconocimiento del antígeno por el linfocito T provoca en éste la agregación, en un punto de la membrana, de moléculas que estaban totalmente dispersas. La fosfatasa CD45 activa por defosforilación a las quinasas Fyn y Lck, que están

asociadas al complejo TCR y al correceptor CD4 y CD8 respectivamente. Estas quinasas fosforilan diversos sustratos, entre ellos  $\zeta$ , lo que favorece su asociación a Zap70. Este conjunto de quinasas activadas fosforilan múltiples sustratos, entre ellos CD28, PLC y MAPK, y se asocian a otras quinasas como PI3K. Toda la PI3K reclutada se dedica a fosforilar a ciertos fosfolípidos de membrana, generando segundos mensajeros. La MAPK fosforila múltiples sustratos del citoplasma y núcleo, incluidos factores reguladores de la transcripción de ciertos genes.

2. *Hidrólisis de fosfolípidos de membrana.* Unos minutos después de la activación del linfocito T, el fosfatidilinositol 4,5 bifosfato ( $PIP_2$ ) es hidrolizado por la PLC que acaba de activarse por la fosforilación. La hidrólisis de  $PIP_2$  genera dos productos: inositol 1, 4,5 trifosfato ( $IP_3$ ) y diacilglicerol (DAG). El DAG, que permanece en la membrana, es responsable de la activación de la PKC. Esta fosforila y activa factores de transcripción directa e indirectamente.
3. *Aumento de la concentración de iones de calcio en el citoplasma.* El  $IP_3$  se une a sus receptores específicos de membrana plasmática y retículo endoplasmático, que son canales de iones de calcio habitualmente cerrados y que se abren por unión al  $IP_3$ . Esta unión produce un aumento de calcio intracelular que activa a distintas fosfatasas y quinasas, como la calcineurina, para que fosforilen o defosforilen a diversos factores de transcripción, y modulan así su activación.

El resultado final de las señales iniciadas por el complejo TCR es la inducción de grupos de genes que intervienen en las funciones efectoras del linfocito T activado. Entre estas funciones efectoras están las de síntesis de citocinas, encargadas de regular la respuesta de manera autocrina y paracrina, y la expresión de moléculas de superficie encargadas de interactuar con ligandos de otras células. Una molécula de membrana de gran interés práctico es CD69. Su función es desconocida, pero constituye el marcador de activación más temprano y se utiliza para el seguimiento *in vitro* de la activación de linfocitos T<sup>100, 156, 193</sup>.

## 2.5 Subpoblaciones de linfocitos T cooperadores

Los linfocitos Th se dividen en distintos subtipos según el patrón de citocinas que producen: Th1, Th2 y Th17, siendo menos conocidos el Th3 y el Th9. La existencia de subpoblaciones Th1 y Th2 fue documentada por Mossman en clones de linfocitos T de ratón. En humanos se han identificado ambas subpoblaciones pero la producción de citocinas como IL-12, IL-10 e IL-13 se han descrito tanto en Th1 como en Th2.

Cuando el linfocito T reconoce al antígeno comienza su proliferación y se diferencia en células Th1, Th2 o Th17. El paso de células T vírgenes a Th1 o Th2 depende de la señal que reciba la célula Th en el momento del reconocimiento antigénico, esto es, dosis y lugar de contacto antígeno-célula T, naturaleza del patógeno (intracelular o extracelular) y citocinas presentes en el microambiente. Así la abundancia relativa de IFN- $\gamma$  producido por las células NK,  $T\gamma\delta$ , o de otras Th1, y la IL-12 de los macrófagos, inducen la diferenciación hacia células Th1. La abundancia de IL-4, por su parte, induce la diferenciación hacia células Th2. Además, el IFN- $\gamma$  inhibe la diferenciación hacia Th2, mientras que IL-4 inhibe la de Th1. Los linfocitos Th1 producen IL-2 e IFN- $\gamma$ , los Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13.

Las respuestas de tipo Th1 parecen desencadenarse preferentemente frente a antígenos intracelulares, aumentan la síntesis de IgM e IgG2 por células B y activan macrófagos. Por otra parte, las células Th2 están especializadas en la activación de células B para la secreción de IgG4 e IgE y producen un aumento en el número de eosinófilos locales o circulantes. La respuesta Th2 parece estar enfocada frente a parásitos extracelulares. Existen 3 moléculas de membrana que marcan Th2: CD30, el receptor de quimiocinas CCR3 y ST2L.

En realidad, sólo una minoría de las células Th cumplen estrictamente un patrón Th1 o Th2. Los estudios de producción de citocinas en células individuales han demostrado que es frecuente encontrar células que secretan sólo alguna de las citocinas del patrón, por ejemplo IFN- $\gamma$ , pero no IL-2, o incluso una combinación de patrones como IL-2 e IL-4. Algunas células T CD8 también pueden secretar citocinas de tipo Th1 o Th2, denominándose en estos casos, Tc1 y Tc2 respectivamente, y estarían implicadas en los mismos procesos regulatorios que sus contrapartidas Th.

## 2.6 Linfocitos B e inmunoglobulinas

Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos, son glicoproteínas presentes en el plasma y en menor concentración en todos los líquidos del organismo. Las Ig tienen la capacidad unirse a antígenos, que son moléculas en principio ajenas al huésped. Los linfocitos B maduros exhiben en su membrana Ig como componente de su receptor antigénico. Tras interactuar con el antígeno y recibir estímulos adecuados por parte de los linfocitos T cooperadores (Th), se diferencian a células plasmáticas, que secretan anticuerpos específicos para el antígeno que desencadenó la respuesta. Los anticuerpos secretados por las células plasmáticas cumplen una función doble. Por su extremo N-terminal pueden unirse a antígenos en su forma nativa y por su extremo C-terminal (denominado región Fc) pueden interactuar con otros componentes de sistema inmune, como son células fagocíticas, mastocitos y compuestos activados de la cascada del complemento. De este modo contribuyen a la eliminación del antígeno y desencadenan respuestas inflamatorias. En humanos encontramos cinco clases de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, determinadas por el tipo de cadena pesada. Todas ellas tienen la capacidad de unirse a un antígeno, pero median distintos procesos efectores<sup>3</sup>.

La IgG constituye el 75% de las inmunoglobulinas del plasma. Hay varias subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La IgG es la única inmunoglobulina capaz de atravesar la placenta en humanos y es la responsable de la protección del recién nacido durante los primeros meses de vida. Entre sus funciones están el bloqueo o neutralización de la actividad biológica en antígenos y favorecimiento de la fagocitosis de partículas. Esto último es lo que se conoce como opsonización. Se fundamenta en que las células fagocíticas, macrófagos y neutrófilos, interactúan con la fracción Fc de la IgG e incrementan su actividad. En el macrófago, además de receptores específicos de la región Fc de la IgG, existen receptores del complemento. La interacción de estos receptores del macrófago con el antígeno recubierto por Ig y por complemento, aumenta su actividad microbicida. Esta activación es consecuencia de la transcripción aumentada o nueva de algunos genes, como el que codifica la expresión de la enzima dependiente del citocromo que cataliza la generación de intermediarios reactivos del

oxígeno. Al activarse, el macrófago produce una serie de citocinas inflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12. La IgG, además puede fijar (es decir, unir y activar) complemento e interviene en la lisis de células tumorales a través de receptores para Fc de células NK.

Además de la función secretora de la Ig, los linfocitos B actúan como células presentadoras de antígeno a los linfocitos Th. Funcionan uniendo antígeno por la Ig de membrana, lo endocitan, procesan y presentan a linfocitos Th en forma de péptidos cortos, de 10-23 aminoácidos, unidos a moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) de clase II.

La IgE representa menos del 0.01% de las Ig plasmáticas, pero desempeña un papel de primera magnitud, ya que está directamente implicada en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, también denominadas hipersensibilidad tipo I o alérgicas. Su único papel fisiológico conocido es la defensa del huésped frente a infestaciones por parásitos helmínticos, papel en el que intervienen también linfocitos, mastocitos, basófilos y eosinófilos.

Los eosinófilos están implicados en la defensa frente a parásitos que no pueden ser fagocitados. Expresan en membrana un receptor de baja densidad para la fracción Fc de IgE, de forma que podrán unirse a partículas que lleven adheridas IgE en su superficie. Por esta interacción, liberan unos gránulos con un efecto más potente frente a los parásitos del que tienen los neutrófilos o la fagocitosis por parte de macrófagos, de modo que pueden lisar el parásito a través de la formación de poros en su superficie.

Dos tipos celulares como son mastocitos y basófilos, contienen en membrana el receptor de alta afinidad para la región Fc de la IgE. Los basófilos se localizan en circulación, mientras que los mastocitos se encuentran en tejidos y mucosas, sobre todo en lugares de entrada de antígeno, como la piel, tracto digestivo y respiratorio. Aunque la concentración de IgE en distintos fluidos es muy baja ( $10^{-7}$ M), la superficie de estas células está cubierta por dicho anticuerpo, que funciona como receptor antigénico. Cuando se une a un antígeno, se induce en los mastocitos y basófilos la liberación de una serie de gránulos que contienen mediadores de la inflamación



(histamina, leucotrienos, etc.) responsables de la expulsión del parásito, o de las manifestaciones alérgicas en sujetos sensibles.

### **2.7 Regulación de la síntesis de IgE**

La producción de IgE es una respuesta secundaria. Tras una primera exposición al antígeno, el linfocito B interactúa con linfocitos T antígeno-específicos activados y se diferencia a células plasmáticas productoras de IgM, y linfocitos B de memoria. En este proceso es especialmente importante la interacción de CD86/CD86 de T activados con CD40 de B. En una segunda exposición al antígeno, los linfocitos B de memoria pueden responder produciendo otros isotipos de Ig si reciben estimulación adecuada por citocinas de linfocitos Th. Este proceso se denomina cambio de isotipo o *switch*. La IL-4, producida por Th2 es la principal responsable del cambio de isotipo hacia la síntesis de IgE.

La diferencia entre individuos atópicos (que padecen enfermedades alérgicas) y normales dista de estar clara, pero se sabe que en los primeros el *switch* es posterior a la exposición a ciertos antígenos ambientales inocuos o alérgenos y lleva a la producción de IgE. Los individuos sanos no responden a estos alérgenos por ser tolerantes<sup>68</sup>.

### **2.8 Mediadores de mastocitos, basófilos y eosinófilos**

La degranulación de mastocitos, basófilos y eosinófilos se produce como consecuencia del entrecruzamiento de las IgE que se unen a sus receptores de superficie (RFcε). Estos gránulos contienen en su interior mediadores de la inflamación. Los mediadores se clasifican en preformados, como las aminas biógenas y las macromoléculas de los gránulos, o de nueva síntesis, como los mediadores lipídicos y las citocinas.

Una amina biógena prototipo en seres humanos es la histamina, secretada por mastocitos y basófilos. La histamina actúa mediante la unión a receptores en las células diana. En las células endoteliales vasculares, la unión de la histamina las contrae y permite el paso del plasma a los tejidos, está implicada por tanto en la vasodilatación y permeabilidad vascular. Por otro lado, la triptasa es también un mediador preformado y almacenado en los gránulos mastocitarios y de basófilos. Sus

funciones son, además de favorecer la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, inducir contracción de la musculatura lisa y secreción de moco.

Entre los mediadores de neoformación encontramos derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas (PGD). La PGD<sub>2</sub> se une a los receptores de las células musculares lisas y actúa como vasodilatador y broncoconstrictora. Además, induce la secreción de moco y aumenta la permeabilidad vascular. Los leucotrienos (LT) se unen a receptores específicos en células musculares lisas e inducen broncoconstricción prolongada. El factor activador de plaquetas (PAF) también tiene una acción broncoconstrictora directa y es de particular importancia en las respuestas de fase tardía, donde pueden activar células implicadas en la inflamación.

Como mediadores de neoformación se encuentran también citocinas, como IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Estas citocinas, tras la activación mastocitaria mediada por IgE o tras el reclutamiento de células Th2, son las principales responsables de la respuesta de fase tardía. La IL-4, a través de la inducción selectiva del VCAM-1 endotelial, es la responsable del reclutamiento selectivo de eosinófilos. La IL-5 por su parte estimula el crecimiento y diferenciación de eosinófilos.

### **3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

Las reacciones de hipersensibilidad y autoinmunidad forman la base de la inmunopatología. La hipersensibilidad surge como un epifenómeno no deseado en el curso de la respuesta inmunológica frente a antígenos extraños, generalmente gérmenes patógenos o antígenos inorgánicos de escasa entidad que normalmente no provocan respuesta inmune, llamados alérgenos.

Es bien conocida la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y mantener el equilibrio de los patógenos residentes en el ecosistema donde habita el huésped. Pero no es menos notorio que en el curso de esa lucha se produce una reacción inmuno-inflamatoria que siempre conduce a algún tipo de lesión orgánica en los tejidos de aquel. Si esa alteración es mínima o no produce secuelas, el ataque inmunológico ha sido beneficioso, previniendo seguramente el desarrollo de una enfermedad

infecciosa. En otras ocasiones, la lucha contra los microorganismos supone una destrucción tisular importante, de manera que el posible beneficio es sobrepasado por los efectos nocivos de la agresión del sistema inmune.

Independientemente de la causa que provoque la reacción de hipersensibilidad, se considera que el daño ocasionado por el ataque inmunológico se desarrolla básicamente a través de alguno de los cuatro mecanismos siguientes, según la clasificación de reacciones de hipersensibilidad de Gell y Coombs:

- TIPO I: **Reagínico o alérgico** (mediado por IgE y mastocitos). La hipersensibilidad alérgica o de tipo I tiene lugar cuando un alérgeno contacta con la IgE fijada a un receptor Fcεpsilon en la membrana del mastocito, produciéndose la liberación de los mediadores moleculares de la célula e induciendo los síntomas característicos de la reacción.
- TIPO II: **Citotóxico o mediado por anticuerpos de tipo IgG o IgM**. En la hipersensibilidad citotóxica de tipo II o mediada por anticuerpos, sucede que una inmunoglobulina de la clase IgG o IgM se fija a un antígeno específico localizado en una membrana celular y una vez ahí, bien activa la cascada del Complemento, bien fija una célula citotóxica con receptores Fc apropiados a través del fragmento Fc del anticuerpo, lo que da lugar en ambos casos a la lesión de la célula diana (la que lleva el antígeno fijado en la membrana).
- TIPO III: **Inmunocomplejos**. La reacción de hipersensibilidad tipo III es la inducida por la formación de inmunocomplejos. Estos son compuestos moleculares formados por la unión de antígenos con sus anticuerpos específicos en la fase soluble del torrente circulatorio. Esta hipersensibilidad se desarrolla debido a la deposición de aquellos en los endotelios vasculares, sobre todo en los lugares donde existen membranas filtrantes. Una vez sobre el endotelio, los inmunocomplejos activan las plaquetas, los sistemas de la coagulación, fibrinolítico y del Complemento, dando lugar a una vasculitis local o generalizada.
- TIPO IV: **Mediado directamente por células del Sistema Inmune**. En la hipersensibilidad tipo IV no intervienen anticuerpos como en los tres casos anteriores: los linfocitos T, directamente, se combinan con antígenos de la

superficie celular y se activan, secretando citocinas que atraen monocitos y otros linfocitos al sitio de reacción. Las células recién llegadas liberan, a su vez, otras citocinas que provocan la migración de más células hacia el foco inflamatorio que acaban por lesionar el tejido que sufre la reacción<sup>68</sup>.

La presentación más frecuente es la reacción tipo I<sup>14</sup>, posteriormente la mixta (uno o más mecanismos involucrados en un solo paciente) seguida en frecuencia por la IV, III y II<sup>5</sup>.

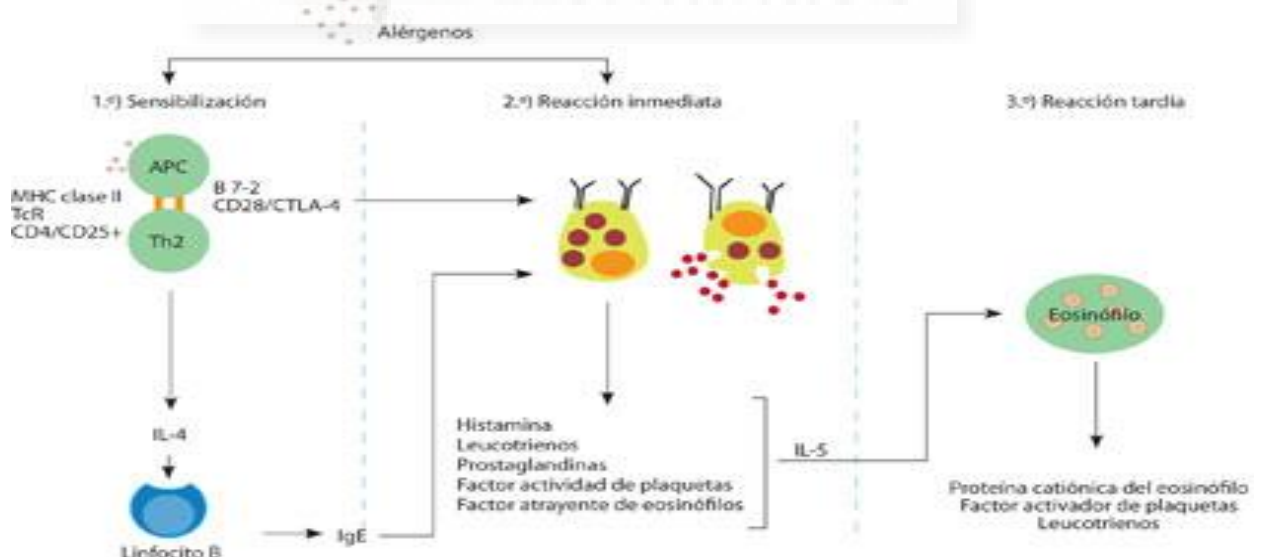
#### **4. ALERGIA**

La alergia es una reacción o respuesta inapropiada del organismo ante una sustancia llamada alérgeno, que es bien tolerada por el resto de individuos. En las personas alérgicas, se producen anticuerpos específicos de isotipo E, IgE contra alérgenos que detecta como extraños. La exposición al alérgeno en estas personas, sea por contacto cutáneo, inhalación, ingestión o vía parenteral, provoca una reacción alérgica que puede afectar a ojos (conjuntivitis con lagrimeo y picor), nariz (rinitis), piel (habones, enrojecimiento, picor, edema), boca (inflamación), bronquios (tos, sibilantes, asma), aparato digestivo (diarrea, vómito), o a todo el organismo (anafilaxia, choque anafiláctico con riesgo de muerte)<sup>208</sup>.

Para desarrollar una alergia tiene que haber una sensibilización previa al alérgeno; el organismo entra en contacto con este alérgeno que reconoce equivocadamente como extraño. Las células plasmáticas producen anticuerpos IgE contra el alérgeno. Estos anticuerpos IgE se unen a los mastocitos y basófilos, que contienen en su interior gránulos de histamina. De esta manera el organismo se encuentra sensibilizado, listo para actuar si nuevamente entra en contacto con el mismo alérgeno. El alérgeno en cuestión en contacto con la IgE unida a estas células provoca una desgranulación, liberación de histamina y otros mediadores químicos al flujo sanguíneo. La histamina y otros mediadores químicos son los responsables de la hinchazón, de la urticaria, de la inflamación y de la mayoría de los síntomas de la reacción alérgica.

Las alergias pueden estar producidas por anticuerpos o mediante células, frente a proteínas, pudiéndolas clasificar como mediadas por IgE o no mediadas por IgE.

**4.1 Mediadas por IgE:** Son reacciones bien definidas, producidas por la acción de los anticuerpos de *tipo IgE*. Habitualmente son inmediatas a la ingestión del alimento y manifestadas clínicamente con síntomas cutáneos, respiratorios, gastrointestinales y anafilaxia, aunque ninguno es exclusivo de estas reacciones. La clínica puede ser leve o muy grave y puede afectar a uno o varios sistemas u órganos a la vez. En este tipo de alergia, los alérgenos se unen a las IgE en el suero de los pacientes. Las reacciones que dan lugar a los síntomas y signos de una reacción alérgica, se producen al desencadenar la acción los receptores de IgE que se encuentran en mastocitos y basófilos. Para esta activación se requiere la interacción de la IgE con múltiples ligandos que aumenten la afinidad de la IgE por el receptor, como glicanos específicos. Estos glicanos son reconocidos por *C-type lectin receptors* (CLRs) que mejoran o modulan la inmunogenicidad. También es común que los alimentos lleven prolaminas, lipocalinas y cupinas, que protegen a los alérgenos de la degradación y mejoran su absorción en el tracto gastrointestinal.



**FIGURA 1:** Mecanismos de la reacción alérgica, Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Dr.Zubeldia, Dr. Jáuregui, Dr. Senent, Dra. Baeza, 2012, ISBN: 978-84-92937-15-8

El mecanismo consiste en el entrecruzamiento de los anticuerpos IgE unidos a los FcRε en la superficie de los mastocitos con el antígeno, provocando la desgranulación y liberación de aminas vasoactivas, y dando como resultado la contracción de la musculatura lisa, la vasoconstricción y la vasodilatación del endotelio capilar (estimulan la respuesta inmune mediada por Th2 específico del alérgeno).

Los mediadores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo I pueden clasificarse en primarios y secundarios. Los primarios son histamina, serotonina, factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF-S), factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF-A) y proteasas. Y los secundarios son el factor activador de plaquetas, citocinas, bradicina, prostaglandinas, leucotrienos, IL-1, TNF-α, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TGF-β y GM-CSF.

**4.2 La alergia no mediada por IgE** está provocada por la acción de células T específicas que se activan en presencia de un alérgeno concreto. Esto hace que el organismo no absorba correctamente el alimento en cuestión provocando sobre todo síntomas gastrointestinales. Las alergias no mediadas por IgE son más difíciles de diagnosticar puesto que sus síntomas no son inmediatos. Este tipo de alergia se diagnostica, al igual que la mediada por IgE, con las pruebas cutáneas (prick-test) y analítica en sangre. Lo normal es que ambas pruebas salgan negativas y el diagnóstico de la enfermedad se haga tras una prueba de provocación positiva y el estudio detallado del cuadro clínico del paciente. En cualquier caso, el tratamiento de esta alergia también pasa por llevar una dieta completamente exenta del alimento que provoca la reacción. Los síntomas son tardíos y se suceden, como pronto, dos horas después de la ingesta del alimento, pudiéndose desarrollar hasta 48 horas más tarde y afectando al tracto gastrointestinal. Este tipo de alergia ha aumentado en incidencia en los últimos años, aunque hasta ahora su patogénesis es desconocida y los estudios endoscópicos en pacientes no han dado resultados concluyentes<sup>43, 165</sup>. Tiene consecuencias clínicas graves, como ocurre en el síndrome de enterocolitis producida por alimentos (FPIES), una de las formas más severas de respuesta alérgica a alimentos. Esta reacción se caracteriza por vómitos, letargo, hipotensión y posible shock después de la ingestión del alérgeno<sup>43,44,80</sup>.

En ocasiones estas alergias tienden a confundirse con intolerancias alimenticias pues los síntomas suelen ser similares, pero las intolerancias se deben a un déficit enzimático y en ellas no interviene el sistema inmunitario, como sí ocurre con las alergias. Además, las alergias viran pudiendo pasar de ser no mediadas por IgE a mediadas por IgE con el transcurso del tiempo. El pronóstico suele ser mejor que en mediadas por IgE, llegando a desaparecer en torno a los 3 años de edad, aunque dependerá de la sintomatología; a mayor gravedad de la misma, más perdurará en el tiempo.

## **5. ALERGIA AMBIENTAL**

Los pólenes son granos microscópicos que se forman en las flores de las plantas, y que sirven para que estas formen frutos y se reproduzcan. Los pólenes alergénicos varían según la vegetación y el clima de las distintas áreas geográficas. Por ejemplo; en las zonas costeras de temperatura más templada y con cambios menos bruscos, la liberación de polen suele ser más larga y en menor cantidad caracterizándole unos síntomas por alergia a polen más duraderos, pero de menor intensidad. En las zonas de interior, con mayores contrastes de temperatura, la liberación de polen suele ser más corta, pero en cantidades más grandes, por ello los síntomas son más cortos, pero más severos.

Aunque no es una clasificación botánica correcta, desde el punto de vista de la alergia distinguimos tres clases principales de plantas: árboles, gramíneas, y arbustos o malezas. En general, los pólenes de los árboles son los predominantes durante el invierno y principios de primavera, los pólenes de las gramíneas durante la primavera y los de las malezas durante el verano y otoño<sup>201,205</sup>.

En España, los pólenes son responsables del 58% de los pacientes diagnosticados de rinitis alérgicas y del 43% de reacciones asmáticas<sup>131</sup>. Numerosos estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos han constatado la interrelación existente entre la rinitis y el asma. Ambas enfermedades coexisten frecuentemente: el 70-90% de los pacientes con asma tienen rinitis, y el 19-38% de los pacientes con rinitis tienen

asma<sup>8, 169</sup>. Aunque se trata de un problema de percepción generalmente benigno, ya que el 80% tiene sensación subjetiva de enfermedad, el 60% piensa que altera su estilo de vida y el 7% precisa, al menos, una baja laboral anual. No existen prácticamente estudios de la calidad de vida, pero sabemos que para el paciente son importantes los síntomas derivados de la afectación órgano diana y otros que se tienen menos en cuenta, como la astenia, sensación de malestar, alteraciones del sueño, etc<sup>6</sup>.

La frecuencia de sensibilización a diferentes alérgenos depende, entre otros factores, de la exposición a los mismos, siendo mucho más probable sensibilizarse a un alérgeno presente en el entorno que a uno ausente<sup>153</sup>.

En la estación polínica un adulto inhala diariamente entre 500 y 1000 granos de polen, cuyo tamaño es relativamente grande, por lo que prácticamente el 100% permanecen en la mucosa nasal, al retenerse allí todas las partículas mayores de 20  $\mu\text{m}$ . De ahí serán barridos en 10-20 minutos por el transporte mucobacilar. En ese tiempo liberan a través de sus microporos, unas glicoproteínas que participan en el reconocimiento polen-estigma. Estas pueden comportarse sobre las mucosas como antígenos de hipersensibilidad inmediata.

La explicación por la cual el polen entero pueda ocasionar asma, ya que sólo las partículas menores de 5  $\mu\text{m}$  alcanzan las vías aéreas inferiores, es debida a que parte del alérgeno atmosférico del polen está contenido en partículas menores de 2,4  $\mu\text{m}$ <sup>150</sup>. Además, los granos de polen en determinadas condiciones atmosféricas, como el aumento de la presión osmótica, puede fragmentarse en cientos de gránulos de 0,6 - 2,5  $\mu\text{m}$ <sup>174</sup>.

### 5.1. Especies de pólenes más relevantes en España

Nuestro país se encuentra influenciado por distintos climas que determinan la vegetación predominante en cada zona. En general, considerando los pólenes alérgicos globalmente en España, las gramíneas son responsables del 75% de sensibilizaciones, el olivo del 45% y, en menor proporción los pólenes de las malezas, como *Parietaria spp.*, *Plantago spp.*, *Artemisia spp.* y *Chenopodium spp.*



La sensibilización a gramíneas es dominante en el Centro y Norte de la Península a excepción del litoral Mediterráneo, donde por el contrario la *Parietaria judaica* spp. (maleza) relega a las gramíneas a un segundo lugar. Igual ocurre con la *Olea europea* spp. (olivo) en el sur de España, en aquellas áreas con extensas superficies de olivares, tales como Jaén, Córdoba o Granada, donde este polen resulta ser la principal causa de polinosis, ocupando las gramíneas un segundo puesto.

Otros pólenes alergénicos importantes son los *Plantagos* spp., *Artemisia* spp., *Salsola* spp. y *Chenopodium* spp. También pueden producir polinosis aunque con un carácter más local la *Betula* spp. (abedul) en los montes gallegos y cornisa cantábrica, las *Cupresaceas* spp. "arizónicas y cipreses" (Enero-Febrero) en Madrid o Barcelona, el *Platanus* spp. (Plátano de sombra) (Marzo-Abril) en Madrid, *Pinus* spp. (Febrero-Abril) en Bilbao y *Palmáceas* spp. en Elche (Febrero-Abril). Es probable que en futuros estudios la importancia alergológica de estos pólenes pueda extenderse a otras áreas geográficas<sup>176</sup>.

## 6. ALERGIA A ALIMENTOS

Existe un consenso de la Academia Americana de Alergia e Inmunología en cuanto a la definición de alergia a alimentos, estableciendo que la reacción alérgica a un alimento es una reacción inmunológica, resultado de la ingestión de un alimento o aditivo alimentario. La alergia a alimentos se manifiesta como una respuesta exagerada a la ingestión de un alimento (alérgeno), aunque también puede causar síntomas su contacto o inhalación.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica recomienda el término de alergia para reacciones inmunológicas tanto mediadas por IgE como por otros posibles mecanismos inmunes<sup>105, 107</sup>. De hecho el comité de la Academia Americana de Alergia e Inmunología ha sugerido algunas definiciones que deberían usarse al referirse a aspectos patológicos relacionado con los alimentos<sup>15</sup>:

- *Hipersensibilidad a alimentos (alergia):*

Grupo de síntomas que ocurre, de manera local, en el aparato gastrointestinal o en órganos distantes, a causa de una reacción inmune mediada por IgE, con la ingestión de alimentos o aditivos alimentarios.

- *Reacción adversa a alimentos:*

Respuesta clínica anormal que aparece como consecuencia de la ingestión de un alimento o aditivo alimentario.

- *Anafilaxia alimentaria:*

Reacción alérgica severa clásica mediada por IgE y con liberación masiva de mediadores químicos.

- *Intolerancia alimentaria:*

Incluye una respuesta fisiopatológica a un alimento o aditivo alimentario en donde no hay participación inmune, incluyendo en esta categoría la idiosincrasia farmacológica, metabólica o tóxica.

- *Idiosincrasia alimentaria:*

La constituyen reacciones anómalas desde un punto de vista cuantitativo a un alimento o a un aditivo alimentario, incluye reacciones en individuos que pueden tener predisposición genética.

- *Intoxicación alimentaria:*

Denota un efecto adverso secundario a la acción directa de un alimento o aditivo alimentario sobre el huésped, sin participación inmune a pesar de existir liberación de mediadores químicos, las toxinas pueden proceder del mismo alimento o de microorganismos.

- *Reacción anafilactoide a alimentos:*

Reacción anafiláctica ante un alimento o aditivo alimentario, en consecuencia de liberación no inmunológica de mediadores químicos.

Mientras las alergias a pólenes u otros aeroalergénos típicamente producen síntomas en ciertas épocas del año (primavera, verano, etc.), la alergia a alimentos es una condición independiente de la estación, presentándose en cualquier momento.

Las alergias alimentarias pueden dar lugar a reacciones potencialmente mortales y pueden empeorar la calidad de vida. En las últimas décadas, la prevalencia de las alergias alimentarias ha aumentado en varias regiones del mundo, afectando al 2.5% de la población general y al 8% de los niños menores de 3 años, según datos de la World Allergy Organization, el 30% de los cuáles llegan a manifestarse como dermatitis atópica y un 6% muestran asma secundaria principalmente a la ingesta de cítricos, leche de vaca y huevo<sup>36</sup>.

Estudios prospectivos de varios países demuestran que cerca del 2,5% de los neonatos experimentan reacciones de hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca durante el primer año de vida. Las reacciones de hipersensibilidad al huevo, según revisiones de Nickel, ocurren en un 1,3% de los niños. Bock y col. estiman que ocurren 1000 casos al año de anafilaxia grave inducida por alimentos, observándose que las reacciones más graves ocurren generalmente en pacientes con carga atópica que presentan asma y cuyo tratamiento se retrasa. Muchos menos frecuentes son las estadísticas de prevalencia de hipersensibilidad alimentaria en adultos. Mientras que entre 40 y 50 millones de americanos tienen alergias, solo entre el 1 y 2% de todos los adultos son alérgicos a alimentos o aditivos alimentarios. El 8% de los niños menores de 6 años tienen reacciones adversas a alimentos, probablemente debido a la inmadurez del aparato gastrointestinal, con una disminución en la producción de IgA secretora, combinado con una disminución relativa de linfocitos CD8+ o macrófagos supresores, sobre todo en individuos genéticamente predispuestos a presentar con mayor frecuencia estas alteraciones<sup>5</sup>.

Es frecuente encontrar alergia alimentaria en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. Además la producción de ácido gástrico en niños es menor que en la de los adultos, y menos efectiva la secreción mucosa.

Existen más de 400 alérgenos alimentarios, representados por 71 familias de estructuras proteicas, que son sólo el 0,6% de más de 13.000 familias proteicas

conocidas. De esas familias, 20 cuentan con el 80% de todos los alérgenos alimentarios descritos, sin tener en cuenta la biovariabilidad que influye en la estabilidad de los alimentos durante su procesado y digestión. Los antígenos alimentarios están compuestos de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, siendo las glicoproteínas de los alimentos los componentes mayoritariamente implicados en la alergia alimentaria.

Las glicoproteínas que son alergénicas, tienen pesos moleculares de 10.000 a 67.000 daltons. Generalmente son hidrosolubles, predominantemente termoestables, y resistentes a las enzimas digestivas. A pesar de que muchos alimentos son potencialmente alergénicos, la mayoría de las alergias alimentarias involucran únicamente a algunos alimentos.

Uno de los alimentos que más produce alergia son las proteínas derivadas de la leche de vaca. Existen más de 40 proteínas capaces de generar una respuesta alérgica. De estas las más frecuentes son las proteínas termolábiles (albúmina sérica bovina, alfa-globulina, alfa-lactoalbúmina) y proteínas termorresistentes (betalactoglobulina y caseína)<sup>5</sup>.

Se han considerado algunos factores predisponentes para el desarrollo de alergia alimentaria, a saber: antecedentes de atopia, inmunodeficiencias prolongadas de anticuerpos IgA - IgG, alteración en la función de opsonización y células T CD8+, niveles de IgE en cordón umbilical al momento del nacimiento, eosinofilia en sangre periférica, proteína catiónica de los eosinófilos, inicio de ablactación antes del cuarto mes de vida e introducción de alimentos potencialmente antigénicos en etapas no acordes durante la lactancia.

La sensibilización depende básicamente de factores genéticos, naturaleza del antígeno, dosis del antígeno, frecuencia de administración del mismo, edad de exposición (madurez vs inmadurez), estado inmunológico (gastroenteropatía), manipulación dietética de la madre y la subsecuente transmisión o eliminación de los antígenos potenciales vía lactancia materna.

Aún cuando es difícil englobar la sintomatología en forma específica, es conveniente clasificar en primer lugar la edad del paciente, ya que en los bebés puede expresarse como llanto, cólicos, vómitos, diarrea, rash, eczema, rinorrea u obstrucción nasal, pudiéndose presentar incluso detención de crecimiento y desarrollo. Estas manifestaciones alérgicas están influenciadas por factores como la edad, cantidad y calidad del alimento alergénico, así como otros problemas médicos asociados. Por otro lado también puede ser expresada en uno o más órganos diana extraintestinales, como la urticaria, dermatitis atópica, asma y rinitis, las cuales son más comunes en niños que en adultos.

El único tratamiento eficaz para prevenir la alergia alimentaria consiste en evitar estrictamente el alimento desencadenante. En el caso de tener que hacer una dieta de eliminación muy amplia, habrá que buscar alimentos sustitutivos con el fin de confeccionar una dieta que cubra los requerimientos nutricionales de la persona afectada. Los medicamentos solamente ayudan a controlar los síntomas de la enfermedad, pero en la actualidad, no existe cura para la alergia alimentaria<sup>5</sup>.

El diagnóstico en alergia a alimentos se basa en cuatro pilares: La historia clínica, las pruebas *in vitro*, las pruebas *in vivo* y pruebas de provocación. La historia clínica, nos servirá para reconocer el tipo de reacción sospechosa y determinar la justificación de realizar el resto de las pruebas diagnósticas, y debe de recoger los datos necesarios para:

- Confirmar que la reacción adversa es compatible con una reacción por hipersensibilidad.
- Orientar hacia qué tipo de reacción de hipersensibilidad se corresponde.
- Descartar otras causas no atribuibles a los alimentos sospechosos.
- Evaluar la indicación del estudio de alergia a alimentos.

Para que cumpla estas características es necesaria una correcta recogida de información acerca de la sintomatología y su relación cronológica con la ingestión del alimento sospechoso y síntomas.

### **6.1 Pruebas *in vitro*:**

Las pruebas que menos riesgo entrañan para el paciente son las pruebas *in vitro*:

*Test de desgranulación de basófilos:* Consiste en comparar el número de basófilos que no captan azul de toluidina (desgranulados) con los que sí lo captan en un control no expuesto al alérgeno, y se considera positivo si el índice de desgranulación es superior al 30%. Esta técnica requiere mucho tiempo y muchos basófilos circulantes, siendo un factor limitante en niños. Una variante de esta técnica es el test de liberación de histamina, más automatizado y que mide la histamina liberada tras la desgranulación de los basófilos, mediante un anticuerpo monoclonal frente a ella. Otro método que demuestra la activación de los basófilos tras el contacto con los alérgenos es el FAST (*flowcytometric basofil activation test*), una prueba de citometría de flujo con anticuerpos monoclonales frente a CD45 y CD63 (antígenos de diferenciación que identifican a los basófilos y a estos una vez activados)<sup>97</sup>.

La prueba más usada es la determinación de IgE circulante mediante *RAST (radioallergosorbent-test)* o su variante (CAP-RAST), con una buena correlación clínica.

La determinación de mediadores durante una reacción aguda (histamina/triptasa) se realiza mediante la determinación de la triptasa sérica. La histamina tiene una vida muy corta y otros mediadores liberados no son exclusivos de los mastocitos, como sí lo es la triptasa (proteasa neutra incluida en los gránulos del mastocito), cuya determinación en una reacción aguda compatible con una reacción anafiláctica o anafilactoide, nos demuestra la desgranulación habida, ya que expresa activación mastocitaria reciente. La extracción para la determinación de la triptasa sérica debe realizarse entre 1 y 3 horas después de la reacción, momento en el que alcanza su pico sérico<sup>97</sup>.

### **6.2 Pruebas *in vivo*:**

Las pruebas *in vivo* comprenden las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación. Se realizan mediante cuatro tipos de técnicas; prick test, prick- prick, intradermorreacción y test del parche<sup>97</sup>.

Las reacciones tipo I se estudian mediante prick test e intradermorreacción y son extraordinariamente seguras si se realizan de forma apropiada y en circunstancias controladas. El alérgeno purificado se pincha suavemente sobre la superficie de la piel, generalmente el antebrazo bastando con añadir una gota del mismo. Se utiliza siempre control positivo (histamina 1/100) y negativo (suero fisiológico).

Los test mediante parches se han demostrado útiles en las alergias por contacto, que pueden verse en la edad pediátrica, aunque son más propias del adulto. La negatividad de las pruebas cutáneas no descarta totalmente la posibilidad de una alergia alimentaria.

La prueba cutánea con alimentos frescos, el prick-prick, también presenta una alta fiabilidad. En lugar de los extractos alérgicos, se pueden utilizar alimentos frescos para realizar la prueba cutánea en prick. Para ello, en primer lugar, se punciona con la lanceta el alimento y a continuación la piel del paciente. Este método de prick-prick es sencillo, reproducible y aumenta la sensibilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas, sobre todo para alimentos que contienen alérgenos lábiles, como son las frutas y verduras. Se recomienda especialmente su utilización cuando se observen discrepancias entre la historia clínica y la prueba cutánea en prick con un extracto comercial, o cuando no se disponga de extracto de un determinado alimento<sup>5</sup>.

Los síntomas de una reacción alérgica pueden aparecer de segundos a pocas horas después de la ingestión del alimento, en la mayoría de los casos en la primera hora. Las manifestaciones son las clásicas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, con afectación variable de la piel (prurito, urticaria, angioedema), gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor, diarrea), respiratoria (nasal, laríngea, pulmonar) y cardiovascular (hipotensión, síncope, arritmias). A menudo las manifestaciones clínicas iniciales afectan a la orofaringe (edema y prurito de labios, mucosa oral, paladar o faringe) o la piel (prurito palmo-plantar). Sin embargo, la ausencia de síntomas cutáneos no excluye en modo alguno la anafilaxia<sup>82, 164, 200</sup>. En otros casos, la primera y única manifestación puede ser la pérdida de conciencia. Varios trabajos coinciden en señalar el claro predominio de los síntomas respiratorios en las reacciones mortales por alimentos<sup>22, 82, 163, 200</sup>.

La reacción anafiláctica es la consecuencia de la liberación masiva de mediadores preformados (histamina, triptasa, peroxidasa...) en el interior de los mastocitos y basófilos. Esta reacción está provocada por la unión al alimento, (o por un complejo hapténico formado por él), a la IgE específica, y se mantiene por otros mediadores (leucotrienos, prostaglandinas, etc.) que se sintetizan secundariamente a la acción de los primeros. Cuando esta masiva liberación de mediadores no está mediada por IgE, se denomina reacción anafilactoide, clínicamente indiferenciable de una anafilaxia alérgica, y que puede alcanzar igual gravedad.

Se considera anafilaxia a una reacción que afecte a más de dos órganos o sistemas (urticaria, vómitos y diarreas, o rinitis, lagrimeo y urticaria, por ejemplo).

El cuadro clínico suele comenzar con prurito cutáneo, seguido de eritema y angioedema con predominio facial y de extremidades. Junto a ello, se puede presentar dificultad respiratoria por broncoespasmo o por edema de glotis, en cuyo caso se acompaña de disfonía, hipotensión y pérdida de conocimiento. Se pueden presentar también síntomas digestivos, como vómitos y diarreas, síntomas cardíacos como arritmias graves, y neurológicos, como cuadros convulsivos secundarios a hipoxia o estimulación directa del sistema nervioso.

### **6.3 Principales alimentos alergénicos en la región este de España.**

Existen pocos estudios que muestren cuáles son los alimentos causantes de la alergia alimentaria en el área este de España. Además, los que hay muestran prevalencias muy variables<sup>161</sup>, siendo necesaria la estandarización metodológica de este tipo de estudios. La mayor parte de los estudios muestra que, junto con los frutos secos, las frutas como el melocotón son los alimentos causantes de la mayor parte de alergias. Están apareciendo prevalencias significativas, de más del 1%, de algunos alimentos menos estudiados y con un gran consumo como es el tomate<sup>61, 115</sup>.



#### **6.4 Principales alimentos alergénicos en España.**

En España, más de un millón de personas sufre alergia a alimentos. En los adultos esta patología afecta al 3-4% de la población general, mientras que en niños menores de tres años, su prevalencia puede llegar al 5-8%<sup>206</sup>. Asimismo, según el informe ALERGOLOGICA 2005, la prevalencia de alergia a alimentos en España entre los pacientes que acuden por primera vez a la consulta de un alergólogo es del 7,4%. Los alimentos que con más frecuencia producen alergia dependen mucho de los hábitos alimentarios de la población, es por ello importante contextualizar el lugar donde se realiza el estudio. La edad es un factor fundamental, ya que varía en gran medida el tipo de alimentos e incluso la prevalencia de alergia. Los alimentos que causan alergia con mayor frecuencia varían de una región a otra, dependiendo de sus costumbres dietéticas. En nuestro país, los que generan reacciones alérgicas con mayor facilidad son las frutas frescas (30%), que afectan especialmente a personas mayores de 14 años, los frutos secos (25%), la leche (20%) y el huevo y el pescado (15%). Además de los ya citados, producen alergia, aunque en menor frecuencia, las legumbres y algunos mariscos y crustáceos.

En los últimos años se ha observado un incremento en las reacciones alérgicas a alimentos tanto de tipo IgE mediado, como no mediado por IgE. Las reacciones alérgicas adversas a pescado y/u otros alimentos están siendo cada vez más frecuentes en España y sus consecuencias clínicas pueden ser graves. Entre estas, las respuestas independientes de IgE se llevan a cabo por mecanismos celulares y moleculares que no están claros por el momento. La diferente activación celular o la falta de inducción de tolerancia son dos factores que se proponen en este tipo de respuestas para individuos alérgicos.

#### **6.5 Alergia a frutos secos**

Bajo la denominación de frutos secos se incluyen distintas semillas provenientes de diferentes familias botánicas. Se trata de un grupo heterogéneo de alimentos, relación botánica entre sí, pero con grandes similitudes alergénicas y formas de consumo. Son frutas oleaginosas que se consumen de forma desecada entre las que se encuentran: almendra, avellana, anacardo, nuez de nogal, nuez de Brasil, nuez de Pecan, pistacho,

piñón y semilla de girasol. Su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos favorecen su elevada alergenicidad, por lo que con frecuencia las reacciones son intensas e inmediatas. La alergia a los frutos secos es una de las alergias alimentarias más frecuentes, aunque su prevalencia varía en función de la edad y la zona geográfica. Se presentan con más frecuencia en niños que en adultos y, a veces, pueden aparecer ante el primer contacto conocido con el fruto seco<sup>67</sup>. Es probable que la exposición a pequeñas cantidades inadvertidas o la sensibilización por otras vías expliquen estas intensas reacciones. Pueden dar lugar a manifestaciones clínicas graves, incluso en pequeñas cantidades, debido a su presencia como ingredientes alimentarios o aromas en distintos productos alimentarios. La alergia a frutos secos suele estar asociada a alergia a diversos pólenes. La mayoría de los individuos con alergia a avellana están sensibilizados a pólenes de abedul y de avellano<sup>134</sup>, y se ha confirmado que el alérgeno más importante de la avellana es una proteína de 18 kDa homóloga al Bet v1 del abedul<sup>147</sup>. El alérgeno principal de la nuez del Brasil (*Bertholletia excelsa spp.*), Ber e1, es una proteína rica en metionina, compuesta de dos subunidades de 9 y 3kDa. Esta proteína se ha utilizado en estudios transgénicos para corregir el déficit en los niveles de metionina que presenta la soja. Sin embargo, el desarrollo comercial de esta soja transgénica se ha abandonado, ya que la transferencia genética del alérgeno Ber e1, de la nuez del Brasil, transfiere igualmente su alergenicidad a la soja<sup>132</sup>.

## **7. ALERGIA A FRUTAS**

La alergia a frutas y hortalizas ha experimentado un notable cambio en poco más de una década. De ser una parcela poco conocida de la alergia a alimentos ha pasado a ser un tema de candente actualidad en la investigación clínica y básica en Alergología. La sintomatología orofaríngea es la principal manifestación clínica en la alergia a frutas, aunque la asociación con alergia a inhalantes (pólenes y látex) puede potenciar la gravedad de algunas reacciones. Por otro lado, la aplicación de técnicas de biología molecular ha permitido identificar numerosos alérgenos vegetales, que, en su mayoría, son proteínas de defensa.

En adultos y niños mayores de 5 años las frutas rosáceas son los alimentos vegetales responsables de reacciones alérgicas a alimentos, seguidos en nuestro país de las legumbres y hortalizas frescas<sup>49, 113</sup>.

La prevalencia de alergia a determinadas frutas varía de unas áreas geográficas a otras, en relación con los hábitos alimentarios y la palinología de la zona. Así, en los pacientes alérgicos a frutas y hortalizas, es muy común encontrar sensibilizaciones múltiples a otros alimentos vegetales, de la misma familia o taxonómicamente no relacionados, aunque no todas ellas tengan expresión clínica. Además, más del 75% de estos pacientes son alérgicos a pólenes, variando el tipo de polen en relación con la aerobiología de la zona<sup>70</sup>.

La base de estas asociaciones de alimentos vegetales entre sí y con pólenes reside en que existen anticuerpos IgE frente a "panalérgenos", lo que determina la reactividad cruzada. Los panalérgenos son proteínas ampliamente extendidas en el reino vegetal, implicadas en funciones biológicas importantes (generalmente de defensa), por lo que sus secuencias y estructuras están altamente conservadas. Los tres grupos mejor conocidos son los alérgenos homólogos de Bet v 1<sup>126</sup>, las profilinas<sup>180</sup> y las proteínas de transferencia de lípidos (LTPs)<sup>108</sup>. La mayoría de los alérgenos alimentarios de origen vegetal identificados hasta el momento son bien proteínas implicadas en mecanismos de defensa frente a plagas y patógenos, bien proteínas de reserva acumuladas en las semillas, o profilinas. Hasta nueve grupos de proteínas relacionadas con patogénesis (PRs), además de diferentes clases de proteasas e inhibidores de enzimas hidrolíticas, poseen capacidad alérgica. Entre estas familias, los homólogos de Bet v1 se han propuesto como modelo de alérgenos alimentarios<sup>53,54</sup>.

Las LTPs son los alérgenos principales implicados en la alergia a frutas rosáceas (melocotón) en pacientes del área mediterránea no sensibilizados a polen de abedul. Las LTPs son una familia de polipéptidos de 9 kDa de peso molecular, ampliamente distribuidos en el reino vegetal, e implicados en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos (PRP-14)<sup>162</sup>. Son termoestables y resistentes a la digestión con pepsina, lo que las convierte en potentes alérgenos alimentarios y explica la frecuente aparición de clínica sistémica (urticaria, anafilaxia) en los pacientes alérgicos

a rosáceas de nuestra área<sup>10</sup>. Se han identificado también LTPs en otros alimentos vegetales y en pólenes, y se ha demostrado un notable grado de reactividad cruzada entre ellas. Esto junto a las profilinas podría explicar la frecuencia de personas sensibilizadas a alimentos vegetales en el área mediterránea<sup>89</sup>.

Las profilinas son proteínas citosólicas altamente conservadas en todos los organismos eucarióticos, presentes en pólenes y en una gran variedad de alimentos vegetales<sup>180</sup>. Tienen un peso molecular de 14 kDa, presentan una alta homología en sus estructuras y una importante reactividad cruzada entre ellas. La presencia de IgE anti-profilina amplía el espectro de sensibilizaciones a alimentos vegetales detectadas mediante pruebas cutáneas y/o test *in vitro*, pero no está claro que se correlacione siempre con la expresión clínica de la alergia a alimentos<sup>194</sup>.

La sensibilización a estos alérgenos alimentarios combina sensibilizaciones primarias y secundarias. Las sensibilizaciones primarias, según Breiteneder<sup>26</sup> se producen frente a alérgenos estables, resistentes a la temperatura, el pH y a la digestión enzimática,<sup>1</sup> provocando en los individuos genéticamente susceptibles, y en exposiciones sucesivas por vía digestiva, reacciones alérgicas. Estos cuadros se corresponderían con las LTPs de rosáceas en nuestra área mediterránea, donde no hay sensibilización al polen de abedul, como demostró Pastorello<sup>143</sup>, en sujetos alérgicos a manzana, donde la LTP de manzana Mal d 3 era el alérgeno más importante. Las sensibilizaciones secundarias ocurren con alérgenos lábiles, no resistentes al calor, pH gástrico o digestión enzimática, por lo que rara vez inducen respuestas por vía digestiva, pero si desencadenan síntomas en individuos sensibilizados previamente por vía inhalatoria, con alérgenos con reactividad cruzada. Estos serían alérgenos alimentarios incompletos, como ocurre en el norte y centro de Europa con el abedul y la sintomatología producida por los homólogos del Bet v 1 y las profilinas<sup>142</sup>.

En el norte y centro de Europa, zonas ricas en abedul, la alta homología entre el alérgeno principal del abedul, Bet v 1 y los alérgenos presentes en las frutas rosáceas, es la base de la reactividad cruzada entre ambos. En estas zonas la sensibilización primaria parece producirse por vía inhalatoria al exponerse al polen de abedul. La

sintomatología característica asociada con la sensibilización a esta familia de alérgenos es el Síndrome de Alergia Oral (SAO)<sup>135</sup>.

Sin embargo, en zonas desprovistas de abedules, como el resto de España o Israel, siguen siendo las rosáceas, y más concretamente el melocotón, las frutas más frecuentemente implicadas en reacciones alérgicas<sup>166</sup>, pero ya no son los homólogos del Bet v 1, los panalérgenos de reactividad cruzada, sino las LTPs, desarrollando una clínica más severa, como urticaria o anafilaxia<sup>75,113</sup>. (Tabla 1)

Pero los datos actuales indican que la situación es más compleja, ya que se han descrito numerosas asociaciones de sensibilizaciones a pólenes y alimentos, tanto en Europa, como en el norte de América, o en España. Por ejemplo, existe asociación entre el plátano de sombra con avellana, cacahuete, plátano, mango, apio, maíz, garbanzo y lechuga; plántago con melón; y gramíneas con tomate, cacahuete, rosáceas, melón y sandía<sup>21,51,64</sup>.

Los numerosos estudios realizados en España en los últimos años, han establecido que existen diversas asociaciones entre zona geográfica, pólenes, clínica y alimentos muy heterogénea y dispar. Así, los sujetos alérgicos a melocotón sin polinosis presentaban una mayor frecuencia de anafilaxia que los que tenían asociada polinosis<sup>95</sup>, (36% frente al 9%), o que los alérgicos al melocotón con polinosis, presentaban con mayor frecuencia un cuadro de asma<sup>48</sup>. Sujetos con SAO podrían presentar reacciones severas de anafilaxia<sup>70,71</sup>, o que de un 15% a un 20% de sujetos con SAO no presentaban polinosis, además de las asociaciones de frutas con látex<sup>24</sup>. Y sobre todo los estudios de EXPO indican que la alergia al melocotón sigue un modelo LTP-profilina-Bet v 1 dependiendo de los síntomas que presenten los sujetos y del área geográfica a la que pertenezcan<sup>85</sup>.

Además, los extractos alérgicos utilizados en la pruebas *in vivo* e *in vitro* presentan hoy por hoy, numerosos problemas en su composición, a pesar de estar estandarizados. Por ejemplo llevar dentro moléculas no alérgicas, que podrían sensibilizar al sujeto, una gran variabilidad de las materias primas, extractos que contengan proteasas, o incluso contaminaciones con otras fuentes no relacionadas.

Francia		Israel		España			
Kanny y colaboradores <sup>6</sup>		Kivity y colaboradores <sup>7</sup>		Alergológica <sup>8</sup>			
0-60 años		>10 años		<5 años		>5 años	
Frutas rosáceas	14	Melocotón	75	Huevo	44	Frutas	37
Hortalizas y legumbres	9	Almendra	39	Leche	44	Frutos secos	36
Leche	8	Semilla de girasol	35	Pescado	14	Pescado	12
Crustáceos	8	Cacahuete	31	Frutas	11	Marisco	12
Moluscos	7	Naranja	9	Frutos secos	7	Huevo	10
Frutas relac.	5	Zanahoria	6	Legumbres	7	Cereales	8
látex		Tomate	3			Legumbres	6
Huevo	4	Trigo	3			Leche	5
Frutos secos	3	Manzana	3			Hortalizas	5
Cacahuete	1						

**TABLA 1.** Prevalencia de alergia a alimentos en Francia, Israel y España. Libro alergia alimentos, Comité de reacciones adversas a alimentos SEAIC. 2004. ISBN 84-931353-2-1

## 8. REACTIVIDAD CRUZADA FRUTAS-PÓLENES

Dentro del sistema inmunológico, una de las características principales de los anticuerpos es su gran especificidad. Sin embargo, se sabe que una determinada IgE puede reconocer antígenos diferentes. La base etiopatogénica de este hecho esta en que el anticuerpo reconoce tan sólo una cadena corta de aminoácidos del antígeno (son suficientes unos 10 aminoácidos para constituir un epítipo), por lo que basta que dos proteínas se asemejen en unos cuantos aminoácidos para que pueda existir reactividad cruzada (RC) entre ellas. Por lo tanto, entendemos por RC al reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE. La RC se demuestra en laboratorio por experimentos de inhibición de captación de IgE (inhibición de ELISA, inhibición de inmunodetección, etc.). Si lo que se quiere es identificar a los alérgenos responsables de la RC, se debe recurrir a técnicas más complejas que entran en el campo de la biología molecular, como por ejemplo a la utilización de anticuerpos monoclonales o antígenos recombinantes. Desde el punto de vista clínico y centrándonos en la alergia a alimentos, la RC se traduce en alergias asociadas de forma estadísticamente significativa. El problema es más complejo,

porque con frecuencia la RC se traduce en pruebas cutáneas positivas que se asocian de forma significativa con grupos de alimentos, sin que esto tenga trascendencia clínica alguna. En este caso, se habla de sensibilizaciones asociadas, que son muy frecuentes en alergia a alimentos.

Incluso podemos demostrar RC *in vitro* que no tenga ninguna repercusión *in vivo*, en cuyo caso se trataría de simples hallazgos de laboratorio que no se traducen en sensibilizaciones o alergias asociadas.

Llama la atención el hecho de que exista RC entre alérgenos de especies que no tienen relación taxonómica directa entre sí. En los últimos años, se han descrito varios síndromes de alergias asociadas entre especies distantes, generalmente de aeroalérgenos y alimentos, habiéndose demostrado la existencia de RC entre ellas. La aplicación de técnicas de biología molecular al estudio de estos síndromes clínicos ha permitido identificar distintas familias de antígenos que reaccionan de forma cruzada, tanto en el reino animal como en el vegetal. Se ha acuñado el término panalérgeno para definir a estos antígenos, responsables de RC entre diversas especies que no se relacionan de forma directa entre sí<sup>183</sup>. Desde el punto de vista clínico, los síndromes de alergia asociada entre aeroalérgenos y alimentos son de difícil diagnóstico y manejo, si no se conoce una serie de conceptos básicos sobre ellos. Por lo tanto, es fundamental familiarizarse con estos síndromes para poder hacer un diagnóstico correcto y dar unas indicaciones terapéuticas adecuadas.

Por otra parte, es muy interesante considerar que mientras que los niños se sensibilizan a alimentos por vía digestiva y debido a un fallo del mecanismo de tolerancia inmunológica, los adultos con alergia asociada a aeroalérgenos y alimentos probablemente se sensibilicen al panalérgeno por vía respiratoria. Como consecuencia de la RC entre el aeroalérgeno y los antígenos alimentarios, dicha sensibilización daría lugar a reacciones alérgicas a determinados alimentos<sup>109</sup>.

## 9. ASOCIACIÓN EN REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A PÓLENES Y ALIMENTOS EN ESPAÑA

Se ha descrito que más del 75% de los pacientes alérgicos a frutas lo son también a pólenes, variando el tipo de polen en relación a la zona geográfica<sup>46</sup>.

Existen distintas asociaciones de hipersensibilidad a pólenes y alimentos como:

- Gramíneas con tomate, cacahuete, rosáceas, melón, sandía.
- Artemisa con rosáceas (melocotón, níspero, nectarina, manzana, fresa, pera, escaramujo, etc.), semilla de girasol, miel y alimentos vegetales en general.
- Plantago con melón.
- Plátano de sombra con avellana, cacahuete, plátano, manzana, apio, maíz, garbanzo, lechuga.

La investigación actual tiende a seleccionar variedades de frutas más resistentes o a producirlas por ingeniería genética. Debe tener en cuenta que la expresión aumentada de proteínas PR puede suponer una elevada alergenicidad de ese alimento, con el consiguiente riesgo para la salud.

En 1994, se propuso una nueva clasificación para las proteínas PR en 14 grupos, en función de sus secuencias de aminoácidos y su actividad biológica<sup>187</sup>. En la tabla 2 se recoge un listado de los principales alérgenos de frutas y hortalizas clasificados de acuerdo con el tipo de proteínas PR al que son homólogos<sup>26</sup>.



Clasificación	PM	Función / actividad	Alimento / alérgeno
PR-2: $\beta$ -1,3-glucanasas	25-35 kDa	Fungicida	Plátano, patata, tomate (Hev b 2 del látex)
PR-3: Quitinasas clase I (dominio heveína N-terminal)	25-35 kDa	Hidrólisis de quitina (de hongos e insectos)	Castaña (Cas s 5), aguacate (Prs a 1), plátano (Mus a 1.1, Mus a 1.2) (heveína Hev b 6.02 y proheveína Hev b 6.01 del látex)
PR-4: Quitinasas similares a proteínas Win de patata		Hidrólisis de quitina	Nabo, saúco
PR-5: Proteínas tipo taumatina	23-31 kDa	Antifúngica	Manzana (Mal d 2), cereza (Pru av 2), pimiento, kiwi, uva
PR-10: Homólogos de Bet v 1	~ 17 kDa	Transporte de esteroides (Bet v 1)	Manzana (Mal d 1), cereza (Pru av 1), albaricoque (Pru ar 1), pera (Pyr c 1), apio (Api g 1), zanahoria (Dau c 1), avellana (Cor a 1), patata, perejil
PR-14: Proteínas transportadoras de lípidos	9 kDa	Antifúngicas, bactericidas	Melocotón (Pru p 3), manzana (Mal d 3), cereza (Pru av 3), albaricoque (Pru ar 3), ciruela, soja (Gly m 1), espárrago, lechuga (Lac s 1), uva, zanahoria
Profilinas	13-15 kDa	Ligadoras de actina (citoesqueleto)	Gran variedad de frutas y hortalizas
Proteasas		Enzimas proteolíticas	Papaya (papaína), higo (ficina), piña (bromelina), kiwi (actinidina o Act c 1), soja, melón (cucumisina o Cuc m 1)

**TABLA 2.** Clasificación de los principales alérgenos de frutas y hortalizas. Libro *alergia alimento*. Comité de reacciones adversas a alimentos SEAIC. 2004. ISBN 84-931353-2-1

Los síntomas inducidos por las frutas y hortalizas son de tipo inmediato y aparecen dentro de la primera hora tras la ingestión del alimento. Son producidos por el consumo de los alimentos frescos y son tolerados cocinados frecuentemente. En ocasiones, la clínica aparece con la manipulación en fresco del alimento y se manifiesta como urticaria de contacto, dermatitis (dermatitis de contacto por proteínas), rinitis, conjuntivitis o asma<sup>66,96,135,137</sup>.

La forma de presentación más característica de la alergia a frutas y hortalizas es la afectación oral u orofaríngea, que se manifiesta con prurito oral u orofaríngeo, eritema

labial y perioral, y angioedema labial. Estos síntomas se inician a los 5-15 minutos de la ingestión del alimento, suelen ser de leve intensidad y desaparecen rápidamente, aunque pueden seguirse de clínica digestiva, rinoconjuntivitis, asma, urticaria-angioedema e, incluso, en las afectaciones sistémicas más severas, de anafilaxia y shock anafiláctico<sup>29,47,63,137,189</sup>. Este tipo de presentación clínica, que debuta con síntomas orofaríngeos (aunque pueden ir seguidos de afectación a otro nivel), fue denominada por Amlot y colaboradores síndrome de alergia oral<sup>9</sup>. Este término ha sido aplicado con diferentes criterios en la literatura médica y muchos autores lo utilizan para referirse exclusivamente a la clínica orofaríngea.

## **10. ALERGIA RESPIRATORIA DE ORIGEN POLÍNICO EN PACIENTES CON ALERGIA ALIMENTARIA**

Los pacientes con alergia a pólenes, con cierta frecuencia muestran reacciones adversas tras la ingestión de alimentos de origen vegetal. La primera descripción de esta relación la encontramos en el año 1948, pero es durante estas últimas décadas cuando está teniendo una especial atención este tipo de alergias, probablemente debido al marcado incremento de alergias producidas por neuroalérgenos durante este periodo<sup>11,192</sup>.

El término Síndrome de alergia oral (SAO) ha sido frecuentemente usado para describir asociaciones entre alergia a polenes y reacciones de hipersensibilidad concomitante a cierta clase de frutas, vegetales y especias<sup>26,53,135</sup>. Las manifestaciones clínicas de estos pacientes suelen restringirse a la cavidad oral (prurito oral, angioedema, etc), aunque en algunos pacientes los síntomas no se limitan a una acción local en la cavidad oral o gastrointestinal, sino que pueden aparecer desde reacciones sistémicas tales como edema laríngeo, urticaria, asma bronquial o incluso shock anafiláctico inducido por alimentos. Actualmente, ha sido redefinido por Mari *et al.* como un conjunto de síntomas inducidos por la exposición de la mucosa oral y faríngea a alérgenos alimentarios, incluyendo síntomas de mayor severidad<sup>135</sup>. Se ha propuesto un término menos ambiguo por Yagami *et al.* para definir este conjunto de síntomas: el Síndrome de Polen-Alimentos<sup>137</sup>.

Bajo esta nueva terminología y relacionando pólenes y alimentos de origen vegetal han sido descritos varios síndromes<sup>92</sup>. Destacan por el número de publicaciones el síndrome abedul-frutas<sup>181</sup>, el síndrome apio-artemisa-especias<sup>13</sup> y el síndrome látex-frutas<sup>173</sup>. Todos ellos pueden tener una base molecular similar al síndrome polen-alimentos<sup>137</sup>.

## **11. HIPÓTESIS ACTUALES SOBRE ALERGIA ALIMENTARIA Y ALERGIA AMBIENTAL**

La relación entre polinosis y alergia alimentaria se ha intentado explicar por diferentes hipótesis, pero sólo dos son las que parecen tener el suficiente rigor científico.

Una de ellas ha sugerido que las lecitinas presentes en el polen y en los alimentos pueden inducir la liberación de histamina a través de interacciones inespecíficas de inmunoglobulina IgE con carbohidratos<sup>123</sup>, provocando el desencadenamiento de los síntomas alérgicos. Sin embargo, la reactividad cruzada de uniones específicas IgE frente a pólenes y alimentos de origen vegetal, es algo ampliamente aceptado y sustentado experimentalmente<sup>111,171</sup>.

Mientras, otras líneas plantean que es el polen el que actúa como la fuente primaria de sensibilización, induciendo la producción de anticuerpos capaces de interactuar por reacciones cruzadas con alérgenos homólogos de los alimentos<sup>20,181,198</sup>. Esta hipótesis es más aceptada, pero la idea de que existe una sustancia que sensibiliza y otra que, a través de una reacción cruzada, provoca la alergia, nos plantea cuál es realmente el antígeno que deberíamos llamar alérgeno: el sensibilizante, el que provoca la reacción o ambos.

## 12. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA ALÉRGICA

La reactividad cruzada de la IgE debe ser clínicamente manifiesta o totalmente irrelevante. Parece que este paso está determinado por varios factores: respuesta del sistema inmune, la exposición a los alérgenos y el alérgeno en sí mismo.

El nuevo enfoque de la alergología molecular lleva el diagnóstico un paso más allá al cuantificar los anticuerpos IgE específicos de alérgenos en moléculas de alérgenos únicas y puras. La mejora en la precisión que se obtiene de esta forma refuerza la utilidad clínica de las pruebas de IgE<sup>168</sup>.

Se pueden producir componentes alergénicos únicos a partir de una fuente alérgena. Después se mide individualmente la sensibilización a estos componentes en pruebas independientes, lo cual ayuda a localizar, a un nivel molecular exacto, a qué componente está sensibilizado el paciente<sup>39</sup>.

Esta información ofrece una base para hacer un diagnóstico preciso de la alergia. En alergología molecular, se utilizan las pruebas basadas en extractos, junto con los análisis de componentes específicos. El extracto ofrece una respuesta general si el paciente está sensibilizado a la fuente alérgena particular, mientras que los componentes añaden información vital sobre el riesgo, la especificidad y la reactividad cruzada.

Los componentes alergénicos son proteínas que, en base a la similitud estructural, se agrupan en distintas familias de proteínas. En función de las propiedades de estas proteínas, la sensibilización a los componentes conlleva distintas consecuencias para el paciente. Normalmente, cada fuente de alérgenos contiene tanto componentes alergénicos específicos como de reactividad cruzada. Los componentes alergénicos específicos son más o menos exclusivos de su fuente y sólo se encuentran en un número limitado de especies muy cercanas. Cada fuente de alérgenos puede contener uno o unos pocos componentes alergénicos específicos. La sensibilización a alguno de ellos indica una sensibilización genuina, lo cual significa que la fuente de alérgenos correspondiente es la causa principal de los síntomas clínicos.

Los componentes alergénicos con reactividad cruzada presentan una distribución más amplia y pueden ser compartidos por una gran variedad de fuentes de alérgenos. Debido a su alto grado de similitud estructural, pueden causar reactividad cruzada de anticuerpos IgE.

### **12.1 ALÉRGENO**

Las características estructurales de las proteínas que componen el alérgeno, son el factor más importante para que se produzca la reactividad cruzada. Por tanto el desencadenamiento del síndrome pólen-frutas es consecuencia de compartir características estructurales, tanto a nivel primario como terciario de la proteína. Se ha propuesto que estructuras que comparten más del 70% de la identidad de su secuencia generan a menudo reacciones cruzadas, mientras que cuando muestran menos del 50% raramente suceden reacciones cruzadas<sup>24,76,170</sup>. Sin embargo, alérgenos con reactividad cruzada manifiesta como los del abedul (Bet v 1) y del apio (Api g 1), muestran un 40% de homología de su secuencia<sup>62</sup>. Según las recientes guías bioinformáticas para el manejo de cultivos genéticamente modificados proponen que al menos debe existir una homología de la secuencia del 35% para suceder una potencial reacción cruzada<sup>38</sup>.

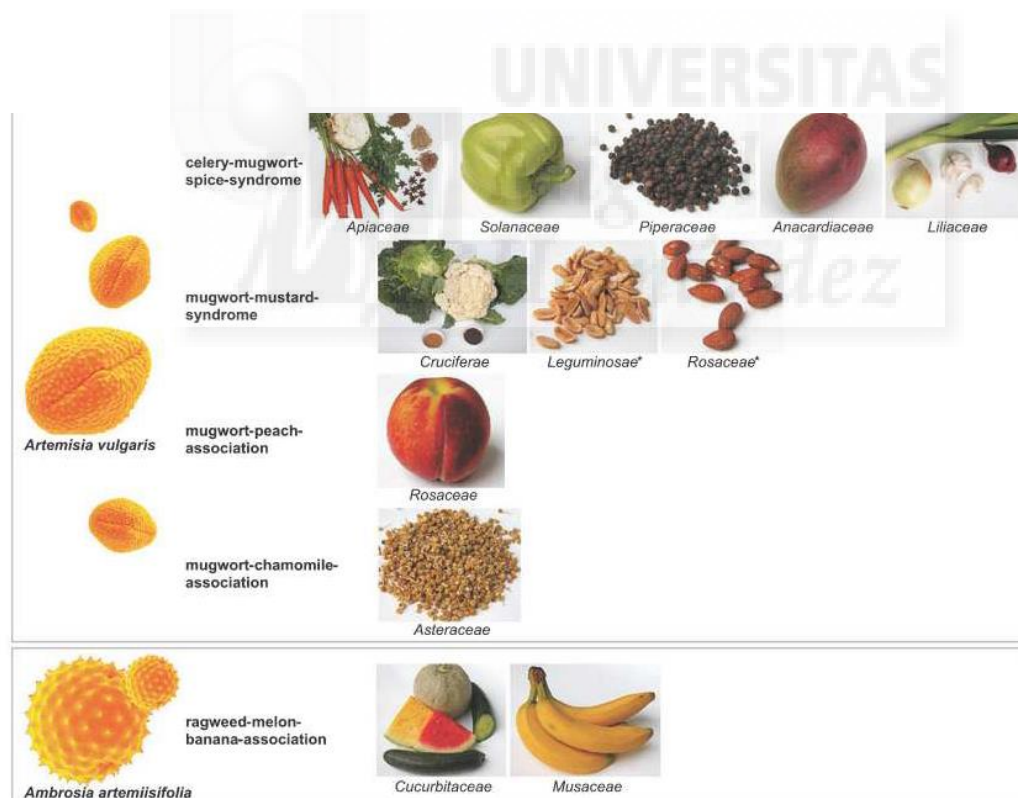
Pueden ocurrir excepciones y aparecer reactividad cruzada cuando se producen modificaciones postranscripcionales de las proteínas una vez sintetizadas (glicosilación y fosforilación), como los determinantes de cadenas de carbohidratos de glicoproteínas alergénicas (CCD). Pero probablemente la relevancia clínica de esta reactividad cruzada esté todavía cuestionada<sup>2,21,170</sup>.

Parece ser, que las Inmunoglobulinas IgE se dirigen directamente hacia los glicanos, como se muestra en extensos patrones de reactividad cruzada en gran variedad de extractos alergénicos y de hecho son a menudo responsables, por observación *in vitro*, de reacciones cruzadas con pólenes y alimentos<sup>24</sup>.

## 12.2 EXPOSICIÓN AL ALÉRGENO

La exposición del paciente al alérgeno depende de la concentración de alérgenos en el ambiente. Factores como la diferente maduración de los frutos, la forma de cocinar los alimentos, los factores geográficos de la zona y otros factores relacionados con la dieta influyen en la concentración del alérgeno<sup>92,137,192</sup>.

La distribución geográfica de los alérgenos del polen y los hábitos dietéticos de cada región influyen en la frecuencia del desarrollo de los distintos síndromes polen-alimentos. Por ejemplo, la alergia a las frutas de la familia de las rosáceas es atribuida al polen de la hierba en el sureste de Europa y al polen del abedul en el norte de Europa<sup>27,124,149</sup>. Así, la alergia al melón y al plátano está asociada con *Ambrosia artemisifolia* spp.,<sup>184</sup> el apio con el abedul y la artemisa<sup>10, 111, 184</sup> y la manzana con el abedul<sup>181</sup>. Algunas de estas relaciones se muestran en la figura 2.



**FIGURA 2:** Relación Síndrome polen-alimentos. Familias de plantas y alimentos relacionados con el síndrome Polen-Alimentos. El asterisco (\*) denota asociaciones cuya evidencia científica no es clara. Egger et al. 2006.

Como he comentado anteriormente, el melocotón es la fruta más frecuentemente implicada en alergia en España<sup>48</sup>. Aunque no se ha asociado con una clase particular de polinosis en el sur de Europa, la sensibilización a pólenes no relacionados taxonómicamente insta a relacionar el melocotón con algún polen<sup>48,148</sup>. Cabe destacar que la prevalencia de asma bronquial en los pacientes con polinosis, es mayor si son alérgicos al melocotón<sup>47</sup>. Pero no está claro cómo el melocotón contribuye como factor de riesgo al asma bronquial.

Otra prueba más de la importancia del área geográfica, la muestra un estudio sobre alimentos frescos de origen vegetal. En una zona sin abedul o *Ambrosia artemisiifolia* el estudio mostraba que uno de cada cinco pacientes sensibilizados a pólenes tenía alergia a algún alimento probado. Esta prevalencia aumenta en áreas donde el abedul o el *Ambrosia artemisiifolia* es predominante<sup>49</sup>. De este modo, diferentes polenes y hábitos de dieta influyen sobre la prevalencia de las diferentes sensibilizaciones a polenes y sus alergias asociadas. Por tanto, las influencias geográficas y dietéticas complican los estudios epidemiológicos sobre polinosis asociada a alergia alimentaria.

Desde los distintos países europeos se han aportado datos de una a dos terceras partes enfermos de polinosis de abedul que sufre alergia a alimentos. En una estimación de los pacientes que sufren síndrome polen-frutas, en Europa central se estimó que podían estar afectados un 5% de la población general<sup>110</sup>.

### **13. PRINCIPALES FAMILIAS BOTÁNICAS Y RELACIÓN CON SÍNDROME POLEN-ALIMENTOS.**

Según lo revisado por Gadermaier<sup>83</sup>, la alergia al polen de malezas se puede relacionar taxonómicamente con las familias *Asteraceas*, *Amaranthaceas*, *Urticaceas*, *Eufobiaceas*, *Plantaginaceas* y *Cannabinaceas*<sup>139</sup>. La tabla 3 muestra las asociaciones entre familias descritas a lo largo del tiempo por Egger *et al*<sup>62</sup>.

Fuente de polen		Fuente de alimentos		
Familia Botánica	Especie	Asociación Polen-Alimento	Familia Botánica	Alimento
Asteraceas (Compuestas)	Artemisa ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	Apio-Artemisa-especies	Apiaceas (Umbelliferas)	Apio
				Zanahoria
				Perejil
				Caraway semilla
				Hinojo semilla
				Cilandro semilla
				Anis
				Pimenton
				Pimienta
				Mango
	Ajo			
	Cebolla			
	Puerro			
	Mostaza			
	Broccoli			
	Repollo			
	Coliflor			
	Cacahuete*			
	Almendra*			
	Melocotón			
	Infusión de Manzanilla			
	Melón			
	Sandía			
	Cantaloupe			
	Honeydew melon			
	Calabacín			
	Pepino			
	Platano			
	Semillas de girasol			
	Lichii			
	Melón			
Plantaginaceas	<i>Plantago lanceolata</i> )	Plantago-melon	Sapindaceas	Lichii
Urticaceas	<i>Parietaria sp.</i>	Parietaria-pistacho	Cucurbitaceas	Melón
Amaranthaceas	<i>Chenopodium album</i>	Chenopodium-frutas	Anacardiaceas	Pistacho
			Rosaceas	Melocotón
			Musaceas	Platano
			Cucurbitaceas	Melón
			Liliaceas	Ajo
	<i>Salsola kali</i>	Salsola-Azafrán	Asteraceas (Compuestas)	Azafrán

**TABLA 3:** Revisión entre asociaciones de Polen y Alimentos<sup>62</sup>.



## 14. PROTEÍNAS DE DEFENSA Y DE RESERVA COMO ALÉRGENOS VEGETALES.

La caracterización de los alérgenos vegetales y su inclusión en familias de proteínas ampliamente distribuidas en el reino vegetal permite predecir la reactividad cruzada entre distintos alimentos, o entre estos y pólenes u otro tipo de agentes ambientales. Permite asimismo, predecir la alergenicidad de nuevos preparados alimenticios o de alimentos procedentes de organismos genéticamente modificados.

Una mayoría de los alérgenos vegetales actualmente caracterizados pueden incluirse en familias de proteínas implicadas en la defensa de las plantas frente a organismos predadores o situaciones de estrés abiótico (frio, calor, sequía, salinidad, etc). Además, varios alérgenos son proteínas de reserva en semillas u otros órganos<sup>26</sup>. La mayoría son las Proteínas PR (pathogenesis related)<sup>188</sup>.

<b>Proteínas de defensa</b>			
<b>Familia/Especie</b>	<b>Alergeno</b>	<b>Familia/Especie</b>	<b>Alergeno</b>
<b>Homologos Bet v 1 (PR-10)</b>		<b>Quitinasas</b>	
Manzana	Mal d 1	Aguacate	Prs a 1
Pera	Pyr c 1	Castaña	Cas s 5
Albaricoque	Pru ar 1	Platano	Mus a 1
Cereza	Pru av 1	<b>Proheveínas</b>	
Avellana	Cor a 1	Nabo	Bra r 2
Apio	Api g 1	Traumatinas	
Zanahoria	Dau c 1	Manzana	Mal d 2
<b>Proteínas de transferencia de lípidos</b>		Cereza	Pru av 2
Manzana	Mal d 3	Pimienta	Cap a 1
Melocotón	Pru p 3	<b>Inhibidores de α-amilasa/tripsina</b>	
Albaricoque	Pru ar 3	Trigo	
Cereza	Pru av 3	Cebada	Hor v 1
Ciruela	Pru d 3	Centeno	Sec c 1
Maiz	Zea m 14	Arroz	RAP
Cebada		<b>Inhibidores de las proteasas</b>	
Nuez	Jug r 3	Soja	
<b>Peroxidasas</b>		Patatas	Solt t 2,3,4

**TABLA 4:** Principales alérgenos alimentarios en proteínas de defensa de origen vegetal.

Según la teoría de la evolución cabría esperar que cuando se producen reacciones cruzadas y/o la presencia de moléculas homólogas entre especies de origen vegetal, estas se encuentren taxonómicamente relacionadas. Por ejemplo los pacientes sensibilizados a la artemisa (*Artemisa vulgaris spp.*) muestran síndrome oral cuando se les provoca con infusión de manzanilla (*Matricaria chamomilla spp.*), ambas plantas provienen de la misma familia botánica<sup>52</sup>. Sin embargo es más frecuente que los síndromes entre pólen y alimentos se produzcan entre especies de familias botánicas no relacionadas taxonómicamente, aunque si se encuentran entre ellas proteínas homólogas.

Hay evidencias de que unas pocas estructuras son las causantes de los Síndromes Pólenes-Alimentos, entre las que destacan los homólogos de Bet v1, los panalérgenos de la profilina, las LTPs y también los alérgenos de alto peso molecular y los glicolalérgenos (CCD), aunque la relevancia clínica de algunos se encuentre cuestionada, como por ejemplo CCD<sup>59,62,93,185,190</sup>. En cambio, otros como LTPs se han mostrado como causantes de reacciones clínicas severas<sup>185</sup>.

Por último, cabe mencionar las lecitinas presentes en algunos derivados de plantas, que pueden inducir la liberación de histamina<sup>27,38,170</sup>.

#### **14.1 PANALÉRGENOS:**

La teoría de panalérgeno describe que existen numerosas familias de proteínas derivadas de las plantas causantes de la alergia alimentaria, como proteinasas, inhibidores de alfa-amilasas, peroxidasas, profilinas, proteínas de almacenaje, proteínas de transferencia y lecitinas<sup>146,185,199</sup>.

Muchas de estas proteínas están distribuidas en el reino vegetal. De esta manera pueden encontrarse presentes en distintas especies no relacionadas taxonómicamente. Pueden actuar como antígenos y estar implicadas en amplias reacciones cruzadas de IgE. Cuando estos alérgenos presentan una naturaleza ubicua y se encuentran en alimentos pertenecientes a familias no relacionadas taxonómicamente se denominan panalérgenos<sup>26</sup>.

Las sensibilizaciones a panalérgenos pueden ser responsables de reacciones clínicas a múltiples alimentos, o por el contrario producir reactividad cruzada propiamente dicha a nivel inmunológico, con sensibilizaciones asintomáticas o silentes. Este hecho condiciona un alto porcentaje de resultados falsos positivos acompañado de un bajo valor predictivo positivo. A continuación se describen los principales panalérgenos que intervienen en las asociaciones entre pólenes y alimentos.

- **Profilinas:** Proteína reguladora de 12 a 15 KDa que se encuentra en la uniones de actina y el citoesqueleto. Es una proteína ubicua, responsable de reactividad cruzada entre alérgenos inhalantes y alérgenos alimentarios<sup>26,76,180,185,190,196</sup>. Por ejemplo, la profilina de la artemisa Art v4 se ha demostrado que tiene un papel importante en la asociación Apio-Artemisa-Espicias<sup>197</sup>. La profilina del Abedul Bet v 2 parece la responsable de la asociación Abedul-Apio, porque tiene reactividad cruzada con la profilina del Apio Api g 4<sup>21,182,183</sup>. Además las profilinas son consideradas como importantes mediadores en la reactividad cruzada de la IgE entre polen y frutas exóticas. La profilina de la piña y el plátano ha demostrado reactividad cruzada con Hev b 8 y Bet v 2, las profilinas de latex y abedul respectivamente<sup>158</sup>.

Asero *et al.* concluyen que la alergia al melón, sandía, cítricos, tomate y plátano pueden ser usadas como marcadores de hipersensibilidad a profilina, si la sensibilización al látex y LTP pueden ser descartadas<sup>12</sup>. En pacientes con síndrome de alergia oral al melón, la profilina es considerada el mayor alérgeno. Es conocido que las profilinas son altamente susceptibles a la digestión de pepsinas, pero no a la saliva humana<sup>159</sup>. Sin embargo el papel de la profilina en el desencadenamiento de los síntomas alérgicos no está bien comprendido y son necesarios estudios clínicos para profundizar en su mecanismo.

- **Proteínas Transferidoras de Lípidos o LTPs:** tienen un peso de 9 kDa y su función es la de transferir fosfolípidos de los lisosomas a la mitocondrias. Se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, lo que les convierte en potenciales panalérgenos. Proviene de la familia de proteínas tipo PR-14, con funciones defensivas de la planta ante hongos y bacterias<sup>26</sup>. Son potentes alérgenos alimentarios debido a su termoestabilidad y resistencia a la digestión gástrica<sup>10</sup>. Son considerados el

mayor alérgeno de la zona mediterránea, donde se considera el mayor alérgeno de las frutas rosáceas, manzana (Mal d 3), melocotón (Pru p 3), albaricoque (Pru ar 3) y cereza (Pru av 3)<sup>54,73, 76</sup>. Existen situaciones donde la LTP puede ser el causante de la reactividad cruzada o no serlo. Por ejemplo, la alergia a manzana es asociada a la polinosis de abedul, debido a la reactividad cruzada entre Bet v 1 y Mal d 1. Sin embargo los pacientes que tienen alergia a la manzana sin sensibilización al abedul, normalmente muestran sensibilización a la LTP de la manzana, actuando este como alérgeno específico de la manzana<sup>144</sup>. En cambio, la LTP de Artemisa (Art v 3) se ha demostrado que tiene reactividad cruzada con la LTP del melocotón (Prup p 3), desencadenando la asociación Artemisa-Melocotón<sup>117</sup>.

- **Alérgenos de alto peso molecular y determinantes de carbohidratos con reactividad cruzada:** Se ha identificado en varios pólenes y alimentos un grupo de alérgenos de alto peso molecular (45 a 60 kDa), que presumiblemente juegan un papel importante en las asociaciones pólenes y alimentos<sup>93</sup>. Por ejemplo, se ha demostrado la alta prevalencia de sensibilizaciones a una glicoproteína de 60 kDa del polen de artemisa<sup>50, 117</sup>.

Respecto a CCD, su contenido en glicoalérgenos hace que se una directamente a la inmunoglobulina IgE, aunque presumiblemente este tipo de reacciones sólo se producen *in vitro*. Por ejemplo, el apio contiene Api g 5 que es una molécula carbohidratada<sup>33</sup>, pues en al menos el 25% de los pacientes alérgicos al apio se producen este tipo de reacciones cruzadas. También se ha demostrado esta reactividad cruzada con especies vegetales pimentón, pimienta, y mango<sup>21,106,116,140</sup>.

- **Homólogos de Bet v 1:** Algunos alérgenos derivados de las plantas son homólogos de proteínas PR, que se inducen cuando se produce una infección, una herida o les rodea una situación de estrés<sup>98</sup>. Bet v 1 es el alérgeno mayoritario del abedul, proviene de la familia de proteínas tipo PR-10 que tiene homología con las frutas rosáceas y todas ellas pueden contribuir al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la asociación abedul-frutas<sup>26</sup>. Los homólogos también están presentes en la familia de las apiáceas<sup>17,27,60</sup>. Estos homólogos de proteínas y otras familias de alérgenos están

asociadas también al apio-artemisa-especies y parecen las responsables de la asociación apio-abetul<sup>27,76,103,106,182</sup>.

## 15. LTPs COMO PANALÉRGENOS VEGETALES EN POBLACIONES DEL ÁREA MEDITERRÁNEA

En los países del centro y norte de Europa y de América del Norte, la alergia a manzana y otros frutos de la familia rosaceae aparece asociada con alergia al polen de abedul, siendo los principales alérgenos miembros de la familia de Bet v 1 y profilinas. En el área Mediterránea, con escasa presencia de abedules, los pacientes alérgicos a este tipo de frutos generalmente no presentan IgE específica frente a Bet v 1. Tanto si la alergia aparece asociada a polinosis, como en pacientes no polínicos, los principales alérgenos de manzana y melocotón son proteínas de alrededor de 9 kDa, miembros de la familia de proteínas transferidoras de lípidos (LTP)<sup>145,166</sup>.

La utilidad de LTPs purificadas de distintas fuentes en el diagnóstico de alergia a rosáceas ha sido demostrada, más del 90% de los pacientes alérgicos a melocotón y manzana reaccionan en pruebas cutáneas con la proteína correspondiente (Pru p 3 y Mald d 3)<sup>13,54,61</sup>.

La alta estabilidad térmica y digestiva de estas proteínas posibilita su actuación como alérgenos en alimentos o bebidas elaboradas tales como zumo de melocotón<sup>28</sup>, vino<sup>90</sup> o cerveza<sup>88</sup>.

A partir de clones de cDNA de las LTPs de melocotón y manzana se ha deducido la secuencia completa de aminoácidos de las proteínas maduras que muestran un 82% de identidad<sup>55</sup>. La comparación con las secuencias de otras proteínas de la familia permite localizar zonas conservadas y variables que pueden formar parte de epítomos secuenciales implicados en reactividades cruzadas. El clon de melocotón ha sido expresado en la levadura *Pichia pastoris*<sup>55</sup>. La purificación de la proteína recombinante ha demostrado que, al menos *in vitro*, su capacidad de unir IgE es similar a la de la proteína nativa.





## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---





## **HIPÓTESIS**

En los pacientes alérgicos a frutas de la zona este de España (Alicante y Elche) el perfil clínico e inmunológico, incluido los componentes moleculares de origen vegetal, es distinto de otras regiones de España.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Los principales objetivos que pretende conseguir este trabajo son:

1. Establecer el perfil clínico e inmunológico de pacientes alérgicos a frutas.
2. Comparar el perfil clínico y de sensibilización a alérgenos de frutas entre la región este de España y otras regiones españolas.
3. Comparar el perfil de componentes moleculares de las alergias alimentarias a frutas más frecuentes entre la región este de España y otras regiones españolas.

### **Objetivos secundarios**

Como objetivos secundarios se pretende conseguir:

1. Establecer el panel de pruebas cutáneas y panel de componentes moleculares óptimos en la sospecha de alergias de alimentos de origen vegetal.
2. Analizar la reactividad cruzada entre componentes moleculares y alergia a frutas.
3. Determinar los componentes moleculares implicados en la polisensibilizaciones de alérgenos de frutas.





### III. MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de corte transversal, observacional y descriptivo. Se estudió el perfil clínico e inmunológico de sujetos alérgicos a frutas en el área de Levante y en una selección de áreas geográficas en España.

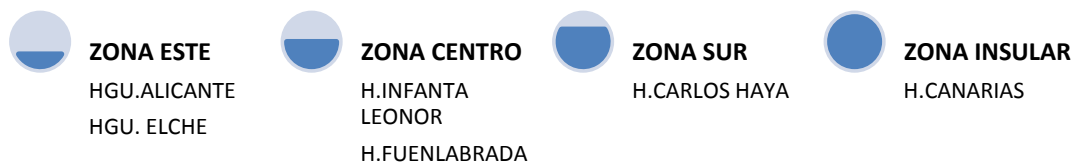
## 2. SUJETOS DEL ESTUDIO

### 2.1 Selección de sujetos que participan en el estudio

- Lugar: La selección de pacientes se realizó en los distintos Servicios de Alergia de seis hospitales españoles de forma consecutiva, incluyendo el Hospital General Universitario de Elche, el Hospital General Universitario de Alicante, el Hospital Universitario de Fuenlabrada, el Hospital Universitario de Canarias, el Hospital Universitario Infanta Leonor y el Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Las zonas geográficas se agruparon en:

- Este de España incluyendo el Hospital General Universitario de Alicante y el Hospital General Universitario de Elche.
- Centro de España, se agruparon a los pacientes pertenecientes al Hospital Universitario Infanta Leonor y el Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- Zona sur quedó el Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
- Zona insular el Hospital Universitario de Canarias.



**FIGURA 3.** Agrupación de hospitales por zonas geográficas.

- Periodo: El período comprendido de realización del estudio fue entre el año 2010 y el año 2012.
- Método: la selección se realizó de manera consecutiva en todos los pacientes mayores de 6 años que acudieron a la consulta de alergia por el motivo de sospecha alergia a frutas.
- Criterios de inclusión y exclusión: todos los pacientes seleccionados para el análisis cumplieron los criterios de inclusión definidos en el estudio, no cumpliendo ningún criterio de exclusión. Si por algún motivo algún paciente después de ser incluido en el estudio se detectó algún criterio de exclusión, el paciente fue excluido posteriormente y sus datos no han sido analizados.

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 6 años.
- Clínica repetida al menos dos episodios de alergia a frutas, tanto Síndrome oral por alimentos (SAO) como urticaria, anafilaxia y otras.
- Pacientes que habiendo tenido un episodio, presenten un test cutáneo positivo o provocación positiva a la fruta referida.
- Firmen el consentimiento informado.

*Criterios de exclusión:*

- Pacientes a los que por enfermedad de la piel, toma de medicamentos u otras condiciones, no se les pueda realizar pruebas cutáneas o extracción de sangre para los estudios in vitro o test de provocación, si se necesita.
  - Menores de 6 años o que no cumplan los criterios de inclusión.
- Consentimiento informado: todos los pacientes seleccionados firmaron de manera voluntaria el consentimiento informado (Anexo I), quedando registro en su Historia Clínica.

## **2.2 Tamaño de la muestra**

Teniendo en cuenta que el área de Levante de la Comunidad Valenciana abarca una población de 2.000.000 de habitantes adultos, con un intervalo de confianza del 95%, una precisión del 3% y una prevalencia estimada en estudio previos del 2,6%<sup>74</sup>, se necesita reunir una muestra de 127 pacientes para que los resultados sea aplicables a la población en general, asumiendo una posible pérdida del 15%. En total 108 pacientes para que los resultados sean representativos de la población estudiada.

## **2.3 Criterios clasificativos geográficos de la muestra**

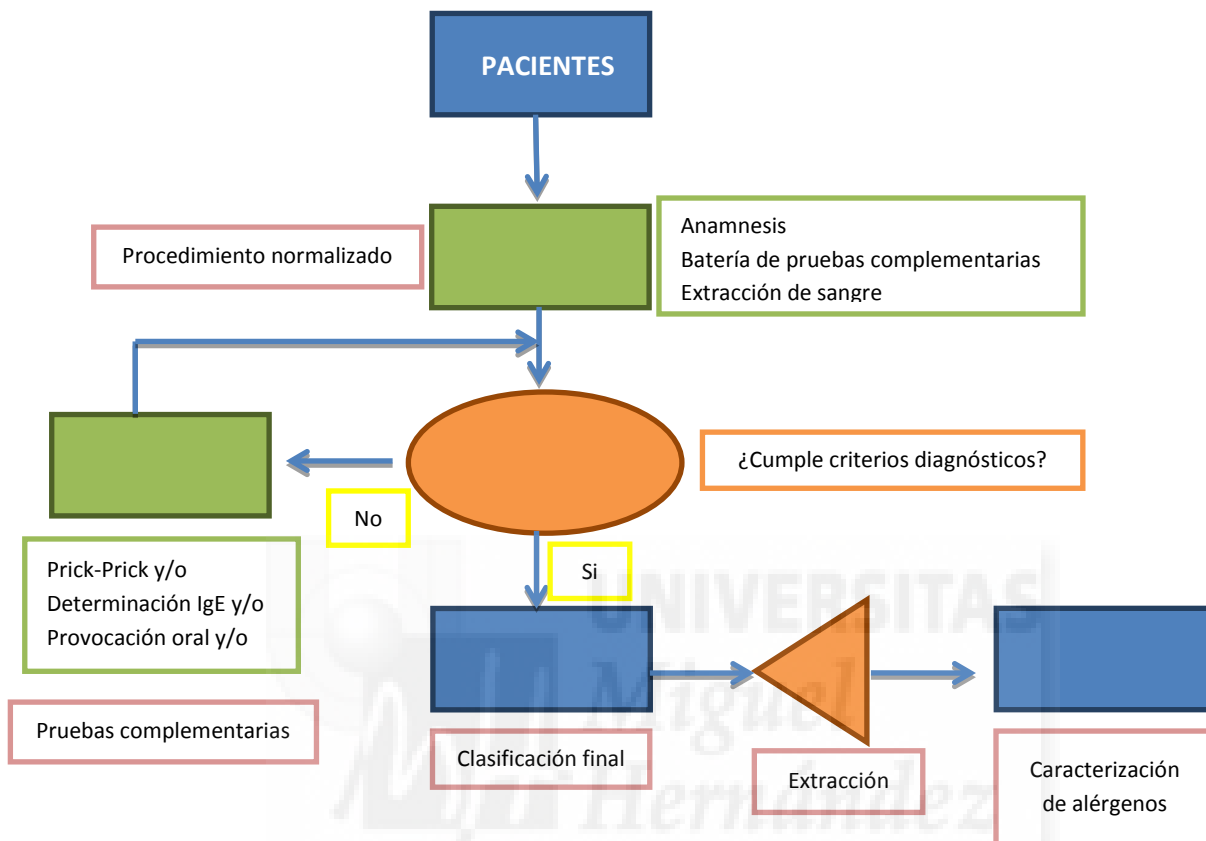
Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos en función de la zona geográfica en la que se encontrase el hospital, como se resume en la figura 3. Los hospitales de Elche y Alicante fueron incluidos en la zona este de España, el hospital Infanta Leonor y el hospital de Fuenlabrada quedaron agrupados en la zona centro, en la zona sur se incluyó al hospital Carlos Haya de Málaga, y en la zona insular el hospital de Canarias.

# **3. PROCEDIMIENTO DE INTERVENCIONES REALIZADAS A LA MUESTRA**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó de manera protocolizada el proceso especificado en la figura 4. En la consulta se realizaba una anamnesis, un panel de pruebas cutáneas de extractos estandarizados y una extracción de sangre periférica. Siempre que fuese necesario para demostrar la sensibilización a un determinado alérgeno se realizaron pruebas de prick-prick y/o determinación de IgE específica y/o provocación oral.

A todos ellos se les realizó un cuestionario en el cual estaban incluidos los datos demográficos, historia de alergia y de hábitos alimenticios de frutas, pruebas cutáneas y las determinaciones analíticas que se realizaron, y en algunos casos test de

provocación para definir la alergia alimentaria. Todo ello se llevó a cabo siguiendo los protocolos recomendados por SEAIC y EAACI. (Anexo II)



**FIGURA 4.** Procedimiento de intervención realizado a los pacientes de la muestra

### 3.1 Anamnesis

La anamnesis se realizó a todos los pacientes durante la consulta por entrevista, utilizando un cuestionario protocolizado (Anexo II). En este se recogía información sobre la edad, sexo, lugar de residencia, profesión y otros datos de alergia a alimentos de origen vegetal y/o pólenes, registrando también antecedentes, clínica presentada, años de evolución, etc.



### 3.2 Sintomatología a alimentos

Para poder clasificar los síntomas clínicos que referían los pacientes se normalizó la recogida de datos. Los síntomas se clasificaron de la siguiente manera:

- Alergia oral: El síndrome de alergia oral, es considerado como una forma de urticaria por contacto con alérgenos alimentarios con la mucosa oral. Los síntomas incluyen prurito con o sin angioedema de los labios, lengua, paladar, y orofaringe posterior. Los síntomas se resuelven rápidamente y raramente involucra otros órganos.
- Síntomas cutáneos: urticaria, angioedema y urticaria de contacto.
- Síntomas digestivos: náuseas, vómitos, epigastralgia/pirosis, dolor abdominal y diarrea.
- Síntomas respiratorios: asma y rinoconjuntivitis.
- Anafilaxia.

La alergia oral o la presencia aislada de un síntoma cutáneo, digestivo o respiratorio fue considerada como un síntoma leve, la combinación de entre dos y cuatro síntomas cutáneos, digestivo o respiratorio fue considerada como un síntoma moderado, mientras que la presencia de anafilaxia o la combinación de más cuatro síntomas cutáneos, digestivos o respiratorios fue considerada como un síntoma grave.

#### 3.2.1 CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

Se les facilitó a todos los pacientes del estudio un cuestionario validado y específico, (EuroPrevall) donde se demostró el impacto de la alergia a alimentos sobre la calidad de vida de los pacientes. En este cuestionario debían contestar preguntas sobre la molestia ocasionada en distintas circunstancias por la condición de ser alérgico a alimentos. Se facilitaron distintos cuestionarios en función de la edad, mayores de 6 años EuroPrevall niños, 12-17 adolescentes y mayores de 18 años, adultos. (ANEXO V)

### **3.3 Pruebas cutáneas**

#### **3.3.1 PRICK-TEST**

A todos los pacientes se les realizó una batería de pruebas cutáneas mediante la técnica de prick test, siguiendo la normativa ESACI<sup>56,57</sup> y utilizando lancetas especiales para pruebas cutáneas (tipo Miles). Las pruebas consistieron en la aplicación sobre la piel del paciente de alérgenos o antígenos comerciales de alimentos y pólenes, que a través de una incisión con una lanceta penetran en la piel, transcurrido 15 minutos, se leyó el tamaño de la pápula para ser medido utilizando un film transparente donde se copió la pápula. Se consideró positiva la prueba cuando el tamaño de la pápula fue mayor que el control negativo en al menos 3 mm si se mide el diámetro mayor de la pápula, o 7 mm<sup>2</sup> si se determina el área. Las pruebas en los alérgenos de alimentos y otros aeroalérgenos se realizaron por duplicado para disminuir la variabilidad y aumentar la sensibilidad del prick-test.

Los extractos cutáneos utilizados para realizar esta prueba fueron cedidos por el laboratorio ALK-ABELLO, (Anexo III Pruebas cutáneas) y fueron los siguientes; en cuanto a alimentos tuvimos el melocotón, manzana, cereza, pera, plátano, kiwi, melón, uva, naranja, aguacate y cacahuete. Para plantas contamos con los extractos de ciprés, olivo, palmera (profilina), plátano oriental, gramíneas, artemisa, salsola, parietaria, polcalcina, abedul y plántago, estos dos últimos de los laboratorios LETI. Además de la solución salina como control negativo y la histamina como control positivo.

La fórmula utilizada para determinar el área fue  $(D+d)/2$ , es decir, la suma del diámetro mayor de la pápula con el diámetro menor entre dos. Si esta fórmula dio mayor o igual a 3 mm consideramos positiva la prueba para el extracto analizado.

#### **3.3.2 PRICK-PRICK**

Cuando existió duda sobre alguna de las pruebas cutáneas realizadas se hizo la técnica de prick-prick para descartar que se tratase de un problema con el extracto comercial. Si no se disponía del alimento fresco por la estación del año se utilizaron extractos alergénicos de otras casas comerciales.

En todas las pruebas realizadas tanto prick-test como prick-prick se testó por duplicado la histamina (1 µg/ml) como control positivo y el suero fisiológico como control negativo. Si existía alguna duda en referencia al resultado de los controles positivo o negativo se repetían las pruebas citando al paciente otro día diferente.

### **3.4 Test de provocación oral**

En los casos en los que fue necesario, se realizó la provocación oral con los alimentos. El método utilizado fue el de provocación oral abierta. Se realizó en pacientes con reacciones preferentemente inmediatas o mediadas por IgE, quedando excluidos los pacientes con reacciones sistémicas graves o anafilácticas recientes o repetidas, o bien, tras la ingestión del alimento de manera aislada y pruebas cutáneas y/o IgE específica positivas frente a dicho alimento.

La dosis de comienzo para la provocación con el alimento debe ser decidida basándose en la historia del paciente. El alimento debe administrarse comenzando por una cantidad inferior a la que supuestamente originó la reacción y además se recomienda comenzar por debajo de la “dosis umbral” con la que reacciona la mayoría de los pacientes (de orden del miligramo) referida en la literatura médica. Los incrementos de dosis se pueden hacer duplicando la dosis, con un intervalo entre dosis de 30 minutos, que se pueden variar según la clínica, pues los intervalos de dosis tiene que ser superiores al periodo de latencia con que apareció la reacción. El paciente debe estar en observación entre 2 y 4 horas, tratándose de reacciones inmediatas. Si el paciente presenta síntomas objetivos, es suficiente con el principio activo (alimento). El resultado es positivo si el paciente presenta sintomatología clínica compatible con una alergia. En caso positivo se debe tratar inmediatamente sin esperar a que se desarrolle el cuadro clínico completo, como cualquier otra reacción alérgica, incluida y preferentemente con adrenalina. Si el paciente no presentaba síntomas, se completaba la provocación con cantidades adecuadas para la edad del paciente. (Anexo IV)

### **3.5 Muestras de sangre**

A cada paciente se le hizo una extracción de 20 ml de sangre total para conseguir el suero suficiente para el estudio *in vitro*. También se prepararon alícuotas de suero y se congelaron a -20 °C

### **3.6 Determinación de IgE específica e IgE total**

Los anticuerpos IgE aparecen en el suero y el plasma humano como resultado de la sensibilización ante un alérgeno específico. El análisis del IgE circulante aporta una evaluación objetiva de la sensibilización a un alérgeno. En general, los niveles bajos de anticuerpos IgE indican que la probabilidad de que se trate de una enfermedad clínica es baja, mientras que los niveles altos de anticuerpos frente a un alérgeno indican que existe una buena correlación con enfermedades clínicas. Es la prueba de laboratorio que presenta los mejores valores predictivos y los valores de sensibilidad y especificidad más adecuados para el diagnóstico de procesos alérgicos. La prueba se consideró positiva a partir de 0.35 KU/L.

ImmunoCAP Total IgE es una prueba *in vitro* para la determinación cuantitativa de la cantidad total de IgE circulante en las muestras de plasma o suero humano. Los anticuerpos IgE aparecen como resultado de la sensibilidad a los alérgenos y la determinación del IgE circulante total y esto ayuda al diagnóstico clínico de los trastornos alérgicos causados por IgE. El método está basado en un ELISA, donde se encuentra inmovilizado el antígeno en fase sólida que es incubada con la muestra y revelada con un anticuerpo Anti-IgE unido a un marcador enzimático que emite una señal cuantificable.

Sin embargo, la cuantificación de IgE total tiene un valor limitado como método de cribado de enfermedades alérgicas. Las principales limitaciones que presentan siguen siendo su concentración dependiente de la edad y la superposición de las concentraciones séricas entre poblaciones atópicas y no atópicas, de tal manera que un paciente atópico puede tener niveles normales de IgE sérica total y viceversa. La prueba se consideró positiva a partir de 100 KU/L.

### 3.7 Estudio de componentes alergénicos

La técnica ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Uppsala, Sweden), es un ensayo *in vitro* que se utiliza para la determinación semicuantitativa de los anticuerpos IgE específicos en suero o en plasma humano. Es un inmunoensayo en fase sólida en formato de microarray (biochip), que ofrece una identificación del patrón de sensibilización frente a componentes alergénicos específicos y de reactividad cruzada del paciente alérgico. Esta técnica nos permitió medir simultáneamente en un solo test anticuerpos específicos frente a componentes alergénicos múltiples, empleando pocos microlitros de suero o plasma. El chip IgE específico proporciona resultados para más de un centenar de componentes de más de 50 alérgenos<sup>121</sup>.

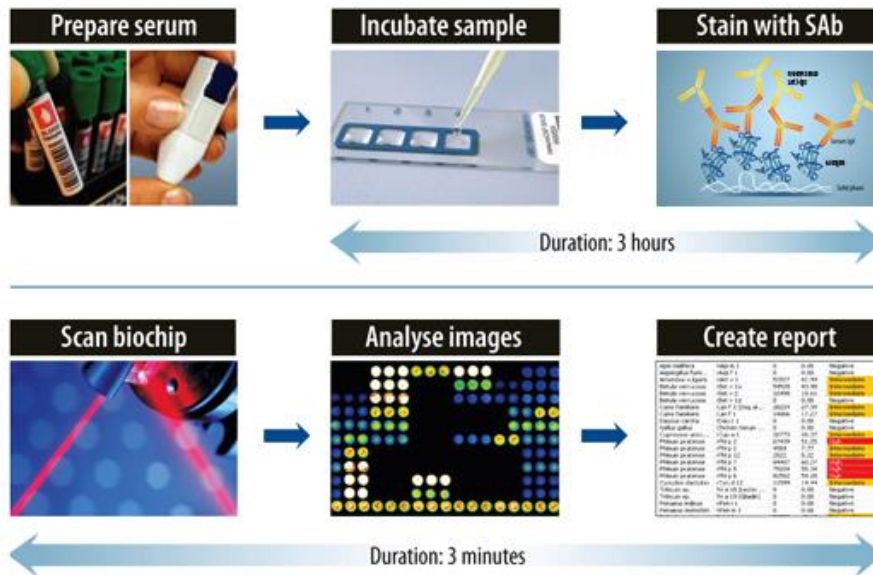
El ImmunoCAP ISAC IgE es un inmunoensayo de fase sólida. Los alérgenos inmovilizados de manera covalente al sustrato sólido, en un formato de microarray, se incuban con la muestra del paciente para la detección de IgE específicas. La unión de los anticuerpos IgE específicos de los componentes alérgenos inmovilizados se detecta añadiendo un anticuerpo Anti-IgE humano marcado con fluorescencia secundaria. El proceso sigue con la adquisición de imágenes utilizando un escáner de fluorescencia para microarray, el LuxScan (CapitalBioBeijing, China). Se determinan las unidades estándar ISAC para IgE específico (ISU) y los resultados son determinados mediante el propio software (MIA, microarray image analysis software). (Figura5)

El límite de detección se estableció, para los componentes alergénicos representativos, en 0.3 ISU, encontrándose el intervalo de lectura entre 0.3 y 100 ISU<sup>128</sup>.

La técnica de microarrays ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de alergias a los alimentos, para determinar fenómenos de reactividad cruzada o patrones de sensibilización en áreas geográficas específicas.

Durante nuestro estudio debimos cambiar de un ISAC a otro con un mayor número de alérgenos moleculares, aunque esta variación, ni la condición específica de laboratorio ni el cambio de un lote a otro afectaron sustancialmente la fiabilidad de microarrays como señala el artículo de Martínez-Aranguren<sup>128</sup>, sino que sirvió para mejorar la calidad del diagnóstico. Se eliminaron los siguientes alérgenos moleculares; rPhl p 2, rGad c 1, rPen a 1, nPen i 1, nPen m 1, rDer p 10, nBla g 7, rAni s 3, nBos d 6, nFel d 2,

nCan f 3 y nEqu c 3. Se añadieron los alérgenos nCyn d 1, rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 11, rCor a 10101, nOle e 1, rPla a 1, nPla a 2, rPar j 2, rApi 9 1, rAna 02, r8er e 1, nGly m 5, nApi m 4, rBla g 1, nBla g 7 y rAni s 3.



**FIGURA 5:** Esquema de funcionamiento InmunoCAP ISAC (Phadia). Imagen de la web <http://www.phadia.com/en-ZA/Products/Products/ImmunoCAP-ISAC/Test-Principle-ImmunoCAP-ISAC/>

Las IgE específicas a componentes alérgicos determinadas por este ensayo son las siguientes:

### 3.7.1 Componentes de alergia alimentos

Nombre
RTRI un 19 Omega-5 gliadina, Trigo
RBER e 1 nuez de Brasil
Rara h 8 PR-10, Peanut
rGly m 4 PR-10, la soja
Rapi g 1.01 PR-10, Apio
rPru p 1 PR-10, Peach
rPru p 4 Profilin, Peach
rPru p 3 LTP, Peach

Rara h 1 Peanut
Rara h 2 Peanut
Rara h 3 Peanut
Rara h 9 LTP, Peanut
RCOR un 1 PR-10, avellana
RACT d 8 PR-10, el kiwi
RCOR un 8 LTP, avellana
RTRI un 14 Trigo
nGly m 5, soja
nGly m 6, de soja
NCoR un 9, Avellana
RCOR un 14, avellana
nGliadin, Trigo

### 3.7.2 *Proteínas de origen animal*

Nombre
RCAN f 1 perro
RCAN f 2 Dog
NBOs d 6 BSA, Vaca
nPuede f Perro 3 de albúmina de suero
FSUS s Pig albúmina de suero, porcina
rFel d 1 Cat
nFel d 2 Gato de albúmina de suero
RCAN f 5 Dog (más RCAN 1,2,3)
requ c 1 Caballo
rFel d 4 Cat

**3.7.3 Componentes de alergia a polen**

rPhl p 1 Timoteo	RPAR j 2 LTP, Wall pellitory
rPhl p 1, rPhl p 5b Timoteo	nSal k 1
rPhl p 5b Timoteo	nArt v 1 artemisa
rPhl p 11 Timoteo	nArt v 3 LTP, artemisa
rPhl p 12 Profilin, Timothy	JMN un 1 ambrosía
rPhl p 2 Timoteo	rBet v 2 Profilin, Abedul
rPhl p 6 Timoteo	rBet v 4 Abedul
rPhl p 7 Timoteo	rBet v 2, v rBet 4 Abedul
rPhl p 7, rPhl p 12 Timoteo	rBet v 6 Abedul
nPhl p 4 Timoteo	ole e 1 Oliva
nCyn d 1 Bermuda grass	rBet v 1 PR-10, Abedul
Ole e 9	nCup un 1

**3.7.4 Otros componentes**

ngal d 3 Conalbúmina, Huevo	Rapi m 1 fosfolipasa A2, la miel de abeja
ngal d 2 ovoalbúmina, Huevo	rVes v 5 Vespula
ngal d 1 ovomucoide, Huevo	rPol d 5 recombinante del antígeno proteico 5
NBOs d 4 $\alpha$ -lactoalbúmina, Leche	rVes v 1
NBOs d 5 $\beta$ -lactoglobulina, Leche	
NBOs d lactoferrina, Leche	
RPEN un 1 tropomiosina, Camarón	
rCyp c 1 Carp	nDer p 1 Ácaros del polvo
rGad c 1, Bacalao	rDer p 2 Ácaros del polvo
NBOs d 6 albúmina sérica, Leche	rDer p 10 tropomiosina, Ácaros del polvo
NBOs d 8 caseína, leche	



VHEr b 1 Latex
VHEr b 11 Latex
VHEr b 3 Latex
VHEr b 5 Latex
VHEr b 6.01 Latex
VHEr b 6.02 Latex
VHEr b 8 Profilin, Látex
VHEr b 9 Latex
Nasp o 21 alfa-amilasa
Alkalase
Nana c 2 bromelina, Piña
ngal d 4 lisozima de huevo
Maxatase
NCAR p 1 papaína, Papaya
FSUS s Pepsina Porcina
Savinase

o214 alérgenos componente MUXF3 CCD, bromelina
--

rAsp f 1
rAsp f 2
rAsp f 3
rAsp f 4
rAsp f 6
rAlt a 1

**TABLA 5.** IgE específicas a componentes alérgicos determinadas por Inmuno Cap ISAC.

#### 4. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Para el registro de los datos se utilizó una base de datos de Microsoft Access que permitió la entrada de registros de forma normalizada para cada hospital.

Posteriormente esos datos se exportaron a una hoja de cálculo de Microsoft Excel y seguidamente se realizó el tratamiento estadístico utilizando en programa SPSS 22.0 para Windows.

El estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los sujetos de cada hospital, se realizó mediante la estimación puntual, tratando las variables como medias,

desviaciones estándar o medianas (rango intercuartil) según la distribución de cada una de ellas.

El estudio comparativo de los porcentajes dos a dos se realizó mediante la técnica de Chi-cuadrado. Y el análisis de variables de distribución no paramétrica se llevó a cabo mediante el método ANOVA. Cuando la probabilidad asociada a la comparación era menor de 0.05 se consideraron cambios significativos.





#### IV. RESULTADOS

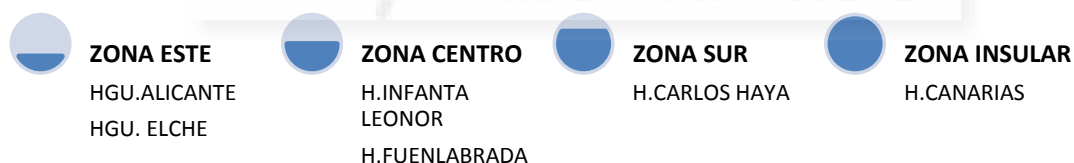
---



## 1. MUESTRA DEL ESTUDIO

La muestra estudiada se compuso inicialmente de 308 pacientes con sospecha de alergia a frutas, que acudieron a la consulta de los distintos Servicios de Alergia de seis hospitales españoles. El Hospital General Universitario de Elche aportó 85 pacientes (27,6%), el Hospital General Universitario de Alicante reclutó a 90 pacientes (29,2%), el Hospital Universitario de Fuenlabrada 32 pacientes (10,4%), el Hospital Universitario de Canarias 20 pacientes (6,5%), el Hospital Universitario Infanta Leonor 12 pacientes (3,9%) y el Hospital Regional Universitario Carlos Haya 69 pacientes (22,4%).

Estos hospitales se agruparon por zonas geográficas quedando la zona este de España con 175 pacientes (56,8%) incluyendo el Hospital General Universitario de Alicante y el Hospital General Universitario de Elche, como zona centro se agruparon a los pacientes pertenecientes al Hospital Universitario Infanta Leonor y el Hospital Universitario de Fuenlabrada, contabilizando un total de 44 pacientes (14,3%), en la zona sur quedó el Hospital Regional Universitario Carlos Haya con 69 pacientes (22,4%) y en la zona insular el Hospital Universitario de Canarias con 20 pacientes (6,5%).



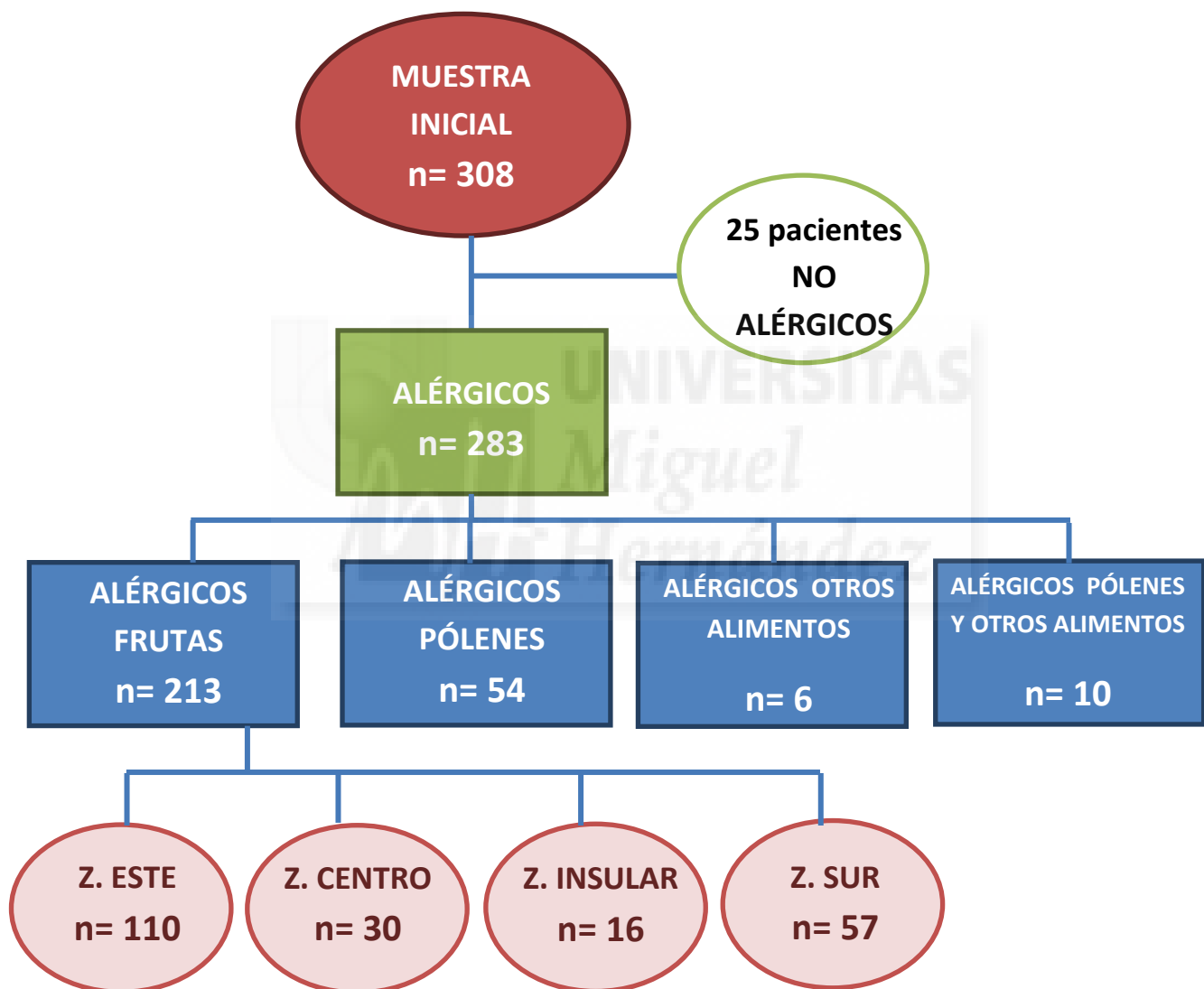
**FIGURA 6.** Agrupación de hospitales por zonas geográficas.

Tras el proceso diagnóstico se descartaron 95 pacientes por no cumplir el criterio de inclusión de alergia a frutas. De estos pacientes, 25 resultaron no ser alérgicos a ningún alimento ni a pólenes, 54 pacientes lo eran sólo a diversos pólenes, 6 sólo a otros alimentos distintos de frutas y 10 pacientes fueron alérgicos a pólenes y otros alimentos distintos a frutas.

## 2. CLASIFICACIÓN MUESTRA DE PACIENTES

La muestra final del estudio se compuso de 213 pacientes diagnosticados de alguna alergia a fruta.

La clasificación por área geográfica fue de la siguiente manera: en zona este 110 pacientes, en la zona centro 30 pacientes, en la zona insular 16 pacientes y en la zona sur 57 pacientes como se observa en la figura 7.



**FIGURA 7.** Clasificación de pacientes utilizados para el estudio.

Por tanto obtuvimos 110 pacientes de la zona este y 103 pacientes de otras regiones de España. El tamaño muestral fue representativo del área estudiada.

### 3. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

##### 3.1.1 EDAD Y SEXO

Los pacientes de la muestra seleccionada del estudio se reflejan en la siguiente tabla, donde fueron mayoritariamente mujeres, en un 69,2%, predominando en todas las áreas geográficas.

ZONA	EDAD		SEXO	
	n	Mediana	% HOMBRES	% MUJERES
ZONA ESTE	110	31	34,5%	65,5%
ZONA CENTRO	30	28	24,1%	75,9%
ZONA INSULAR	16	30	18,8%	81,3%
ZONA SUR	57	31	30,4%	69,6%
<b>N TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>30</b>	<b>30,8%</b>	<b>69,2%</b>

**TABLA 8.** Descriptivos de carácter demográfico.

La totalidad de la muestra estudiada resultó homogénea para la edad, no encontrando diferencias estadísticamente significativas para esta variable ( $p=0,356$ ), siendo la edad media 30 años. En cuanto a la distribución por sexos, predominaron significativamente las mujeres, aunque no existieron diferencias estadísticas entre la zona este de España y el resto de zonas geográficas estudiadas.

La comparación entre la muestra de la zona este y el resto de regiones no mostró diferencias significativas ni en edad ni en sexo.

##### 3.1.2 OCUPACIÓN

De los 213 pacientes que compusieron el estudio se recogió información de ocupación a 134 (62,9%), habiendo una pérdida de datos en el 37,1% de los pacientes.

La ocupación mayoritaria de los pacientes estudiados se centró en personal de oficina con un 43.3 % y el sector servicios con 38.8%.

En la zona este de España, los pacientes alérgicos encuestados, se comportaron como el resto de España, con una ocupación de personal de oficina del 50% seguido con un 40,4% del sector servicios.

ZONA	OCUPACIÓN				
	OFICINA	SANIDAD	DESEMPLEO	SERVICIOS	OTROS
ZONA ESTE	26 (50%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	21 (40,4%)	2 (3,8%)
ZONA CENTRO	8 (44,4%)	1 (5,6%)	0 (0%)	8 (44,4%)	1 (5,6%)
ZONA INSULAR	5 (31,3%)	4 (25%)	0 (0%)	5 (31,3%)	2 (12,5%)
ZONA SUR	19 (39,6%)	3 (6,3%)	3 (6,3%)	18 (37,5%)	5 (10,4%)
<b>N TOTAL</b>	<b>58 (43,3%)</b>	<b>10 (7,5%)</b>	<b>4 (3%)</b>	<b>52 (38,8%)</b>	<b>10 (7,5%)</b>

**TABLA 9.** Ocupación por zonas geográficas.

### 3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

#### 3.2.1 ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

En cuanto a la sintomatología clínica referida por los pacientes del estudio, fue más frecuente la aparición de síntomas de rinitis, asma y en último lugar dermatitis atópica. Este patrón se repitió en los antecedentes familiares de sintomatología alérgica.

ZONA	ANTECEDENTES PERSONALES			ANTECEDENTES FAMILIARES		
	RINITIS	ASMA	D.ATÓPICA	RINITIS	ASMA	D.ATÓPICA
ZONA ESTE	58 (52,7%)	26 (23,6%)	16 (14,5%)	87 (79,1%)	35 (31,8%)	11 (17,5%)
ZONA CENTRO	14 (46,7%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	23 (76,7%)	15 (50%)	6 (20%)
ZONA INSULAR	7 (43,8%)	8 (50%)	4 (25%)	15 (93,8%)	11 (68,8%)	7 (43,8%)
ZONA SUR	45 (78,9%)	14 (24,6%)	8 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>124 (58,2%)</b>	<b>56 (26,3%)</b>	<b>32 (15,1%)</b>	<b>125 (80,1%)</b>	<b>61 (39,1%)</b>	<b>24 (22%)</b>

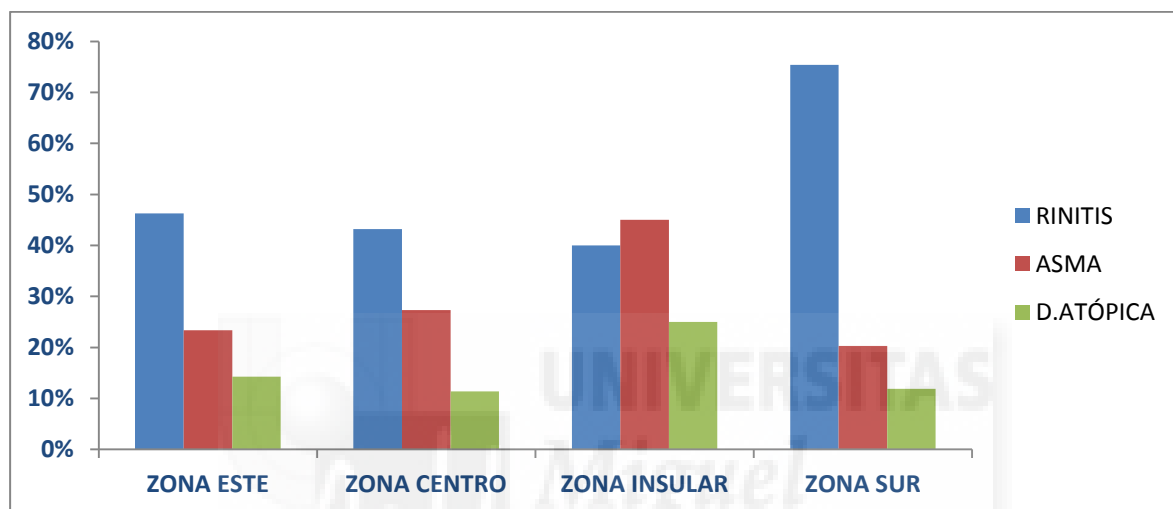
**TABLA 10.** Descriptivos clínicos personales y familiares por zonas geográficas.

En cuanto a los antecedentes personales de alergia, 124 pacientes (58,2%) refirieron padecer rinitis alérgica estacional, encontrando diferencia estadísticamente significativa entre las zonas geográficas estudiadas ( $p < 0,05$ ). El segundo cuadro clínico más prevalente fue el asma, afectando a 56 pacientes (26,3%) y el tercero fue la dermatitis atópica, que



se presentó en 32 pacientes (15,1%), no encontrando diferencias estadísticamente significativas de esta variable en las distintas áreas geográficas estudiadas con respecto a la zona este. Resultó ser más frecuente la aparición de rinitis en la zona sur de España. (Tabla 10)

En la zona este de España los antecedentes personales siguieron el mismo patrón que la muestra global, presentando un 53% de rinitis los pacientes del estudio, seguido de asma (24%) y de dermatitis atópica (14.5%).



**FIGURA 8.** Descriptivos clínicos personales y familiares por zonas geográficas.

Respecto a los antecedentes familiares de los pacientes estudiados, en 125 casos (80,1%) el padre o la madre padecía rinitis alérgica estacional, sin diferencias estadísticas entre las distintas zonas geográficas estudiadas. El segundo cuadro clínico más prevalente en los familiares de los pacientes estudiados fue el asma, afectando a 61 pacientes (39,1%), hallando diferencias estadísticamente significativas de esta variable entre la zona este de España y el resto de la muestra analizada ( $p < 0,05$ ). Y en menor número, la dermatitis atópica, que afectó a 24 familiares ascendentes de nuestros pacientes (22%), sin significación estadística.

Los datos de la población general se asemejan mucho a la zona este de España, con una prevalencia de antecedentes familiares de rinitis en 79%, de asma en 32% y de dermatitis atópica en 17,5% de los pacientes.

## 3.2.2 INMUNOTERAPIA

El 33% de los pacientes del total de la muestra recibieron un tratamiento previo con inmunoterapia para paliar la sintomatología alérgica, siendo la *Olea spp.* la inmunoterapia recibida con más frecuencia, alcanzando el 13,7% del total de la muestra. En segundo lugar se administró inmunoterapia de Gram (10,1%) seguido de los ácaros (7,4%) como se ve en la tabla 11.

ZONA	INMUNOTERAPIA								
	SI	GRAM	OLEA	CUPRESA	PARIETARIA	CHENOAMA	ACAROS	EPITELIOS	HONGOS
Z.ESTE	39 (35,5%)	4 (3,6%)	19 (17,3%)	1 (0,9%)	0 (0%)	3 (2,7%)	11 (10%)	1 (0,9%)	2 (1,8%)
Z.CENTRO	8 (26,7%)	6 (20%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0 (0%)
Z.INSULAR	6 (37,5%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Z.SUR	15 (30,6%)	10 (20,4%)	7 (14,5%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)
<b>N TOTAL</b>	<b>68 (33,2%)</b>	<b>21 (10,2%)</b>	<b>28 (13,7%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>4 (2%)</b>	<b>15 (7,4%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>3 (1,5%)</b>

\*Se excluyó la inmunoterapia con *Platanus spp.* por no haberse administrado a ningún paciente.

**TABLA 11.** Tratamiento previo con inmunoterapia.

Un 35,5 % de los pacientes de la zona este de España recibieron un tratamiento previo con inmunoterapia, resultando ser la *Olea spp.* la inmunoterapia más administrada en esta zona seguida de los ácaros con una administración al 10% de los pacientes.

Basándonos en el análisis estadístico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la inmunoterapia administrada con Gram para las distintas zonas estudiadas ( $p < 0,05$ ).

El perfil de los pacientes de la zona este analizados en este estudio resultaron ser mujeres de 31 años y trabajadoras en el sector servicios, en concreto en oficinas. Describen antecedentes familiares y personales de rinitis y presentan un tratamiento previo de inmunoterapia (*Olea spp.* y ácaros). Este perfil no fue diferente del resto de las regiones estudiadas.

#### 4. PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES

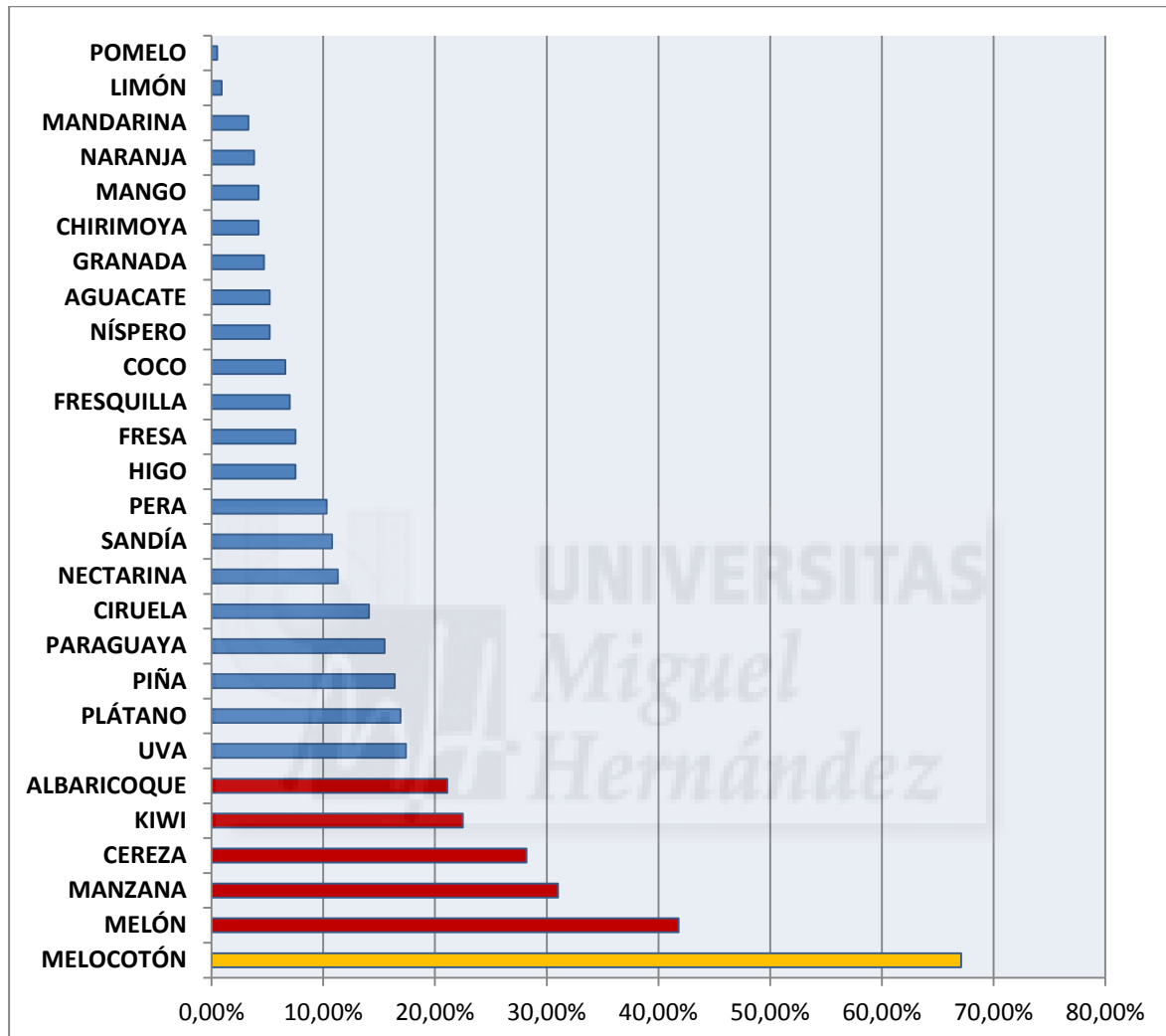
Se recogió información sobre la sintomatología clínica que presentaban los pacientes con cada una de las frutas.

Como se puede ver en la tabla 12, las cinco principales frutas causantes de una mayor sintomatología alérgica fueron el melocotón, el melón, la manzana, el kiwi y la cereza, seguidos del plátano, del albaricoque, la uva, la sandía y la piña.

	SINTOMATOLOGÍA		
	nº Casos	SI	NO
MELOCOTÓN	202	143 (67,1%)	59 (27,7%)
MELÓN	206	89 (41,8%)	117 (54,9%)
MANZANA	208	66 (31%)	142 (66,7%)
KIWI	197	60 (28,2%)	137 (64,3%)
CEREZA	193	48 (22,5%)	145 (68,1%)
PLÁTANO	204	45 (21,1%)	159 (74,6%)
ALBARICOQUE	175	37 (17,4%)	138 (64,8%)
UVA	205	36 (16,9%)	169 (79,3%)
SANDÍA	209	35 (16,4%)	174 (81,7%)
PIÑA	204	33 (15,5%)	171 (80,3%)
PERA	204	30 (14,1%)	174 (81,7%)
HIGO	189	24 (11,3%)	165 (77,5%)
PARAGUAYA	156	23 (10,8%)	133 (62,4%)
CIRUELA	108	22 (10,3%)	158 (74,2%)
NECTARINA	165	16 (7,5%)	149 (70%)
AGUACATE	190	16 (7,5%)	174 (81,7%)
FRESA	202	15 (7%)	187 (87,5%)
NARANJA	212	14 (6,6%)	198 (93%)
MANGO	194	11 (5,2%)	183 (85,9%)
COCO	199	11 (5,2%)	188 (88,3%)
FRESQUILLA	176	10 (4,7%)	166 (77,9%)
NÍSPERO	190	9 (4,2%)	181 (85%)
CHIRIMOYA	181	9 (4,2%)	172 (80,8%)
GRANADA	195	8 (3,8%)	187 (87,8%)
MANDARINA	211	7 (3,3%)	204 (95,8%)
LIMÓN	211	2 (0,9%)	209 (98%)
POMELO	186	1 (0,5%)	185 (86,9%)
MEMBRILLO	193	0 (0%)	193 (90,6%)

**TABLA 12.** Sintomatología clínica de los pacientes alérgicos a frutas en España.

El número de casos muestra el número de pacientes en los que se determinó la existencia o ausencia de sintomatología clínica. No en todos los pacientes se pudo determinar si presentaban clínica a la totalidad de frutas referidas, de manera que no se obtuvieron el mismo número de casos totales en todas las frutas.



**FIGURA 9.** Prevalencia de sintomatología clínica a distintas frutas en España.

En la figura 9 se observa de manera gráfica la mayor prevalencia de sintomatología clínica de las frutas analizadas. El melocotón, representado con una barra amarilla, causó síntomas clínicos en un 68% de los pacientes, mientras que la segunda fruta causante de sintomatología fue el melón y lo hizo en un 42%.

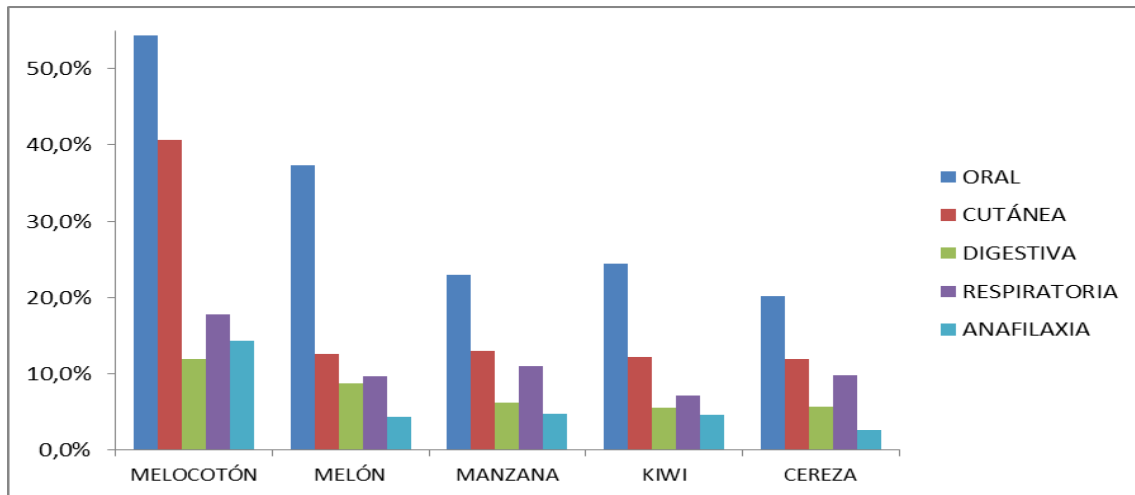
Los pacientes encuestados experimentaron de manera más frecuente síntomas orales con todas las frutas analizadas. En segundo lugar aparecieron los síntomas cutáneos seguidos de los respiratorios, quedando en una menor proporción la sintomatología digestiva y la anafilaxia.

	SINTOMATOLOGÍA									
	ORAL		CUTÁNEA		DIGESTIVA		RESPIRATORIA		ANAFILAXIA	
	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%
MELOCOTÓN	110	54,4%	82	40,6%	24	11,9%	36	17,8%	29	14,3%
MELÓN	77	37,4%	26	12,6%	18	8,7%	20	9,7%	9	4,4%
MANZANA	48	23,0%	27	13,0%	13	6,2%	23	11,0%	10	4,8%
KIWI	48	24,4%	24	12,2%	11	5,6%	14	7,1%	9	4,6%
CEREZA	39	20,2%	23	11,9%	11	5,7%	19	9,8%	5	2,6%
	<b>322</b>		<b>182</b>		<b>77</b>		<b>112</b>		<b>62</b>	

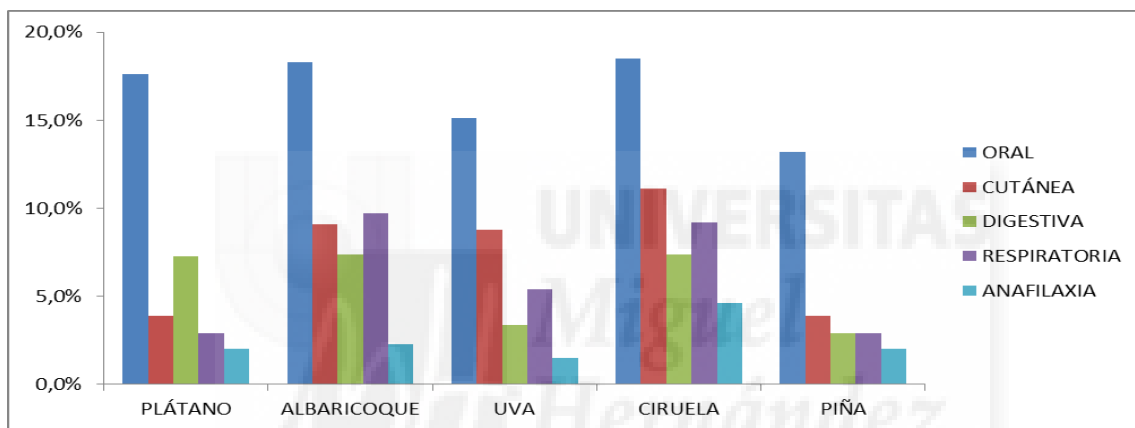
	SINTOMATOLOGÍA									
	ORAL		CUTÁNEA		DIGESTIVA		RESPIRATORIA		ANAFILAXIA	
	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%
PLÁTANO	36	17,6%	8	3,9%	15	7,3%	6	2,9%	4	2,0%
ALBARICOQUE	32	18,3%	16	9,1%	13	7,4%	17	9,7%	4	2,3%
UVA	31	15,1%	18	8,8%	7	3,4%	11	5,4%	3	1,5%
CIRUELA	20	18,5%	12	11,1%	8	7,4%	10	9,2%	5	4,6%
PIÑA	27	13,2%	8	3,9%	6	2,9%	6	2,9%	4	2,0%
	<b>146</b>		<b>62</b>		<b>49</b>		<b>50</b>		<b>20</b>	

**TABLA 13.** Sintomatología alérgica de las 10 principales frutas con mayor sintomatología clínica.

Como se aprecia en la tabla 13, el plátano y el melocotón no siguieron este patrón de comportamiento, pues el melocotón presentó un mayor porcentaje de síntomas orales, seguido de afectaciones cutáneas, respiratorias, anafilaxia (14.3%) y en último lugar alteraciones digestivas. En el caso del plátano, el principal síntoma fue la afectación oral, seguida de la digestiva, la cutánea, alteraciones respiratorias y aparición de anafilaxia.



**FIGURA 10A.**



**FIGURA 10B. Sintomatología alérgica de las principales frutas.**

En la figura 10 se muestra de manera gráfica la sintomatología más prevalente de las principales frutas alérgicas en España.

La sintomatología oral fue la más prevalente en las frutas analizadas, presentándose en todos los pacientes diagnosticados de alergia a frutas, destacando en las cinco frutas principales; el melocotón, el melón, la manzana, el kiwi y la cereza. Los síntomas cutáneos fueron más acusados en el caso del melocotón y la manzana, mientras que la anafilaxia se presentó mayoritariamente con el melocotón, la manzana, el kiwi y el melón.

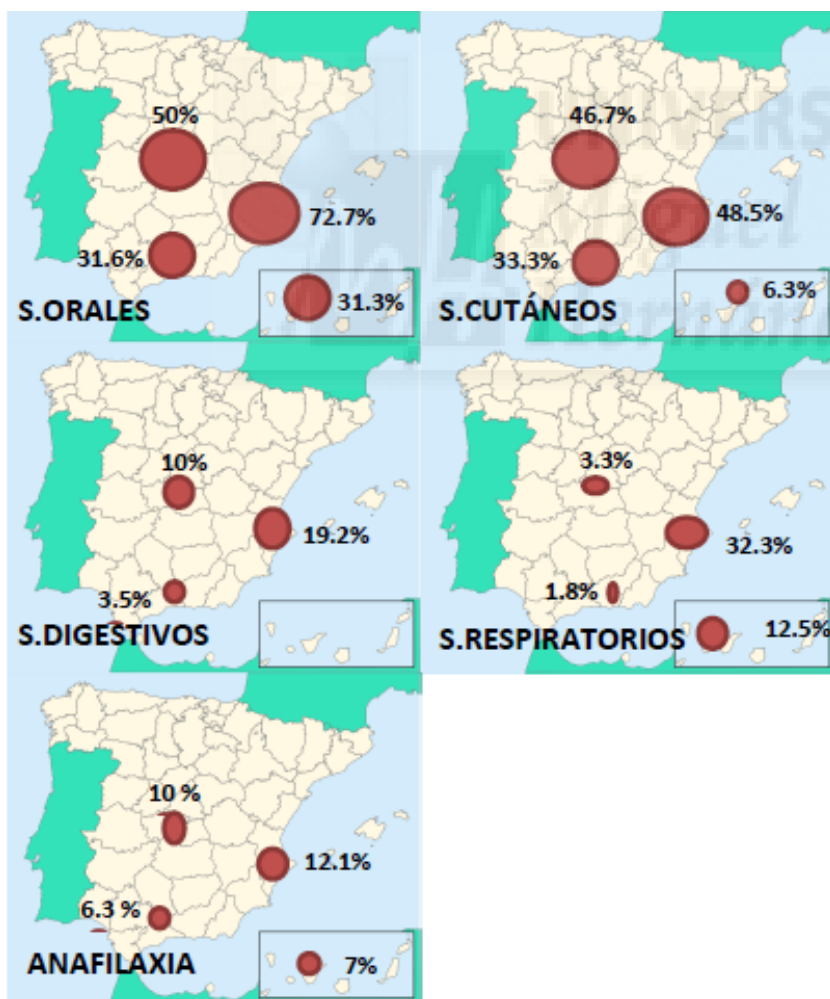
En la tabla 14 se observa la sintomatología de las principales frutas en las distintas zonas geográficas analizadas, destacando unos mayores porcentajes de síntomas en la zona este de España.

SINTOMATOLOGÍA DE LAS PRINCIPALES FRUTAS EN DISTINTAS ZONAS GEOGRÁFICAS					
		ZONA ESTE	ZONA CENTRO	ZONA INSULAR	ZONA SUR
MELOCOTÓN	S. ORALES	72 (72,7%)	15 (50%)	5 (31,3%)	18 (31,6%)
	S. CUTÁNEOS	48 (48,5%)	14 (46,7%)	1 (6,3%)	19 (33,3%)
	S. DIGESTIVOS	19 (19,2%)	3 (10%)	0 (0%)	2 (3,5%)
	S. RESPIRATORIOS	32 (32,3%)	1 (3,3%)	2 (12,5%)	1 (1,8%)
	ANAFILAXIA	12 (12,1%)	3 (10%)	1 (6,3%)	13 (22,8%)
MELÓN	S. ORALES	38 (36,8%)	12 (40%)	9 (56,3%)	18 (31,6%)
	S. CUTÁNEOS	13 (12,6%)	7 (23,3%)	1 (6,3%)	5 (8,8%)
	S. DIGESTIVOS	11 (10,7%)	2 (6,7%)	2 (12,5%)	3 (5,3%)
	S. RESPIRATORIOS	16 (15,5%)	1 (3,3%)	1 (6,3%)	2 (3,5%)
	ANAFILAXIA	4 (3,9%)	1 (3,3%)	0 (0%)	4 (7%)
MANZANA	S. ORALES	33 (31,4%)	6 (20%)	3 (18,8%)	6 (10,5%)
	S. CUTÁNEOS	19 (18%)	3 (10%)	1 (6,3%)	4 (7%)
	S. DIGESTIVOS	11 (10,5%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (1,8%)
	S. RESPIRATORIOS	19 (18%)	0 (0%)	2 (12,5%)	2 (3,5%)
	ANAFILAXIA	7 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,3%)
KIWI	S. ORALES	30 (31,9%)	6 (20%)	5 (31,3%)	7 (12,3%)
	S. CUTÁNEOS	17 (18%)	4 (13,3%)	0 (0%)	3 (5,3%)
	S. DIGESTIVOS	6 (6,4%)	3 (10%)	1 (6,3%)	1 (1,8%)
	S. RESPIRATORIOS	11 (11,7%)	1 (3,3%)	1 (6,3%)	1 (1,8%)
	ANAFILAXIA	5 (5,3%)	1 (3,3%)	0 (0%)	3 (5,3%)
CEREZA	S. ORALES	30 (33%)	5 (17,2%)	0 (0%)	4 (7%)
	S. CUTÁNEOS	17 (18,7%)	3 (10,3%)	0 (0%)	3 (5,3%)
	S. DIGESTIVOS	10 (11%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	S. RESPIRATORIOS	17 (18,7%)	1 (3,4%)	0 (0%)	1 (1,8%)
	ANAFILAXIA	4 (4,4%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)
ALBARICOQUE	S. ORALES	26 (35,1%)	1 (3,6%)	0 (0%)	5 (8,8%)
	S. CUTÁNEOS	15 (20,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)
	S. DIGESTIVOS	13 (17,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	S. RESPIRATORIOS	16 (21,6%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	ANAFILAXIA	4 (5,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
UVA	S. ORALES	23 (22,5%)	4 (13,3%)	0 (0%)	4 (7%)
	S. CUTÁNEOS	12 (11,8%)	2 (6,7%)	0 (0%)	4 (7%)
	S. DIGESTIVOS	4 (3,9%)	2 (6,7%)	0 (0%)	1 (1,8%)
	S. RESPIRATORIOS	10 (9,8%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	ANAFILAXIA	2 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)
PLÁTANO	S. ORALES	20 (19,8%)	3 (10%)	5 (31,3%)	8 (14%)
	S. CUTÁNEOS	4 (4%)	1 (3,3%)	0 (0%)	3 (5,3%)
	S. DIGESTIVOS	7 (7%)	1 (3,3%)	2 (12,5%)	5 (8,8%)
	S. RESPIRATORIOS	5 (5%)	0 (0%)	1 (6,3%)	0 (0%)
	ANAFILAXIA	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)
CIRUELA	S. ORALES	14 (17,9%)	4 (13,8%)	1 (6,3%)	1 (1,8%)
	S. CUTÁNEOS	10 (12,8%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	S. DIGESTIVOS	6 (7,7%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	S. RESPIRATORIOS	9 (11,5%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	ANAFILAXIA	4 (5,1%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)
PIÑA	S. ORALES	15 (14,7%)	3 (10,3%)	3 (18,8%)	6 (10%)
	S. CUTÁNEOS	6 (5,9%)	1 (3,4%)	0 (0%)	1 (1,8%)
	S. DIGESTIVOS	3 (2,9%)	1 (3,4%)	1 (6,3%)	2 (3,5%)
	S. RESPIRATORIOS	5 (4,9%)	1 (3,4%)	1 (6,3%)	0 (0%)
	ANAFILAXIA	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,5%)

**TABLA 14.** Sintomatología alérgica de las principales frutas en las distintas zonas geográficas

El melocotón fue la fruta más prevalente en todas las áreas geográficas analizadas. La zona este de España recogió una mayor sintomatología alérgica derivada del consumo de esta fruta. La sintomatología oral afectó al 72,7% de los pacientes en esta área geográfica, el 48,5% refirió síntomas cutáneos, los síntomas digestivos y respiratorios fueron 19.2 % y 32.3% respectivamente. (Figura 11)

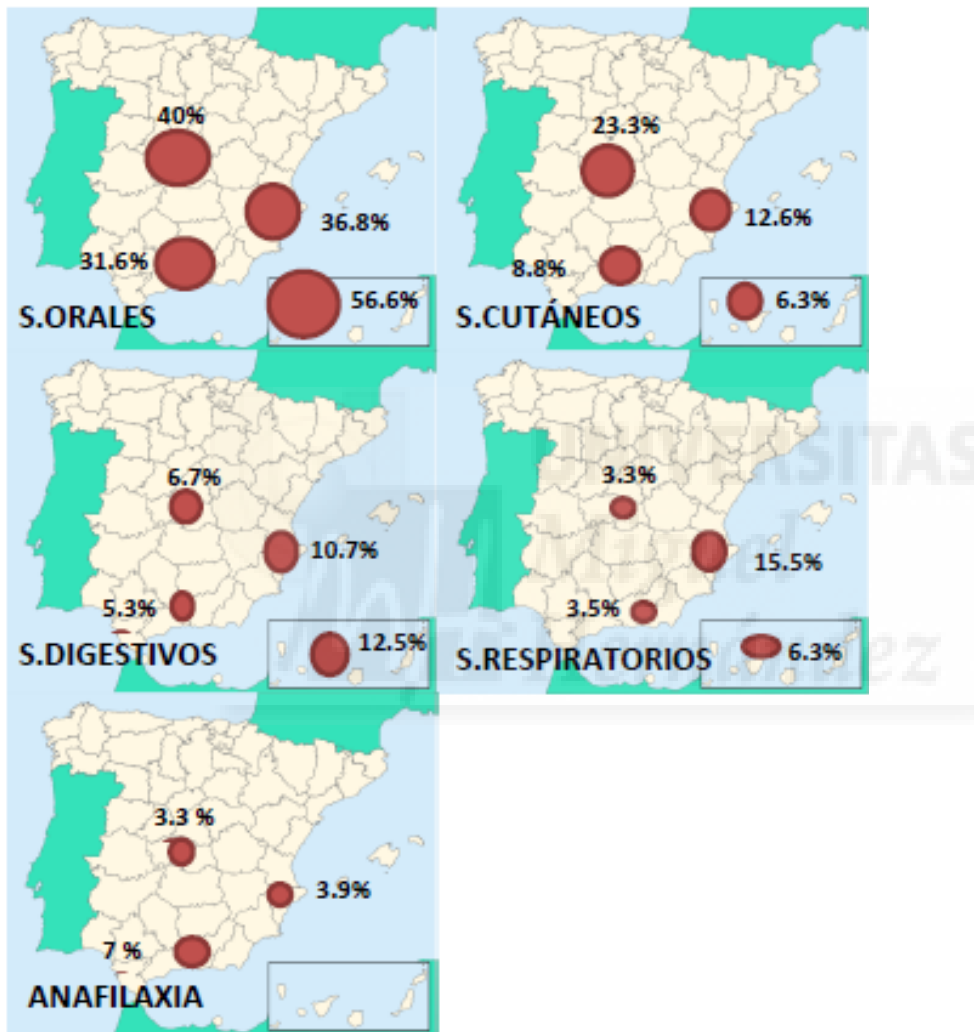
En la zona este, el melón fue la segunda fruta causante de los síntomas orales, seguido del albaricoque. La mayor sintomatología digestiva en el área mediterránea fue el resultado del melocotón, el albaricoque y la cereza. Los síntomas respiratorios los originó el melocotón, el albaricoque, la cereza y la manzana, siendo la anafilaxia producida por el melocotón y por la manzana.



**FIGURA 11.** Sintomatología alérgica del melocotón en las distintas zonas geográficas.



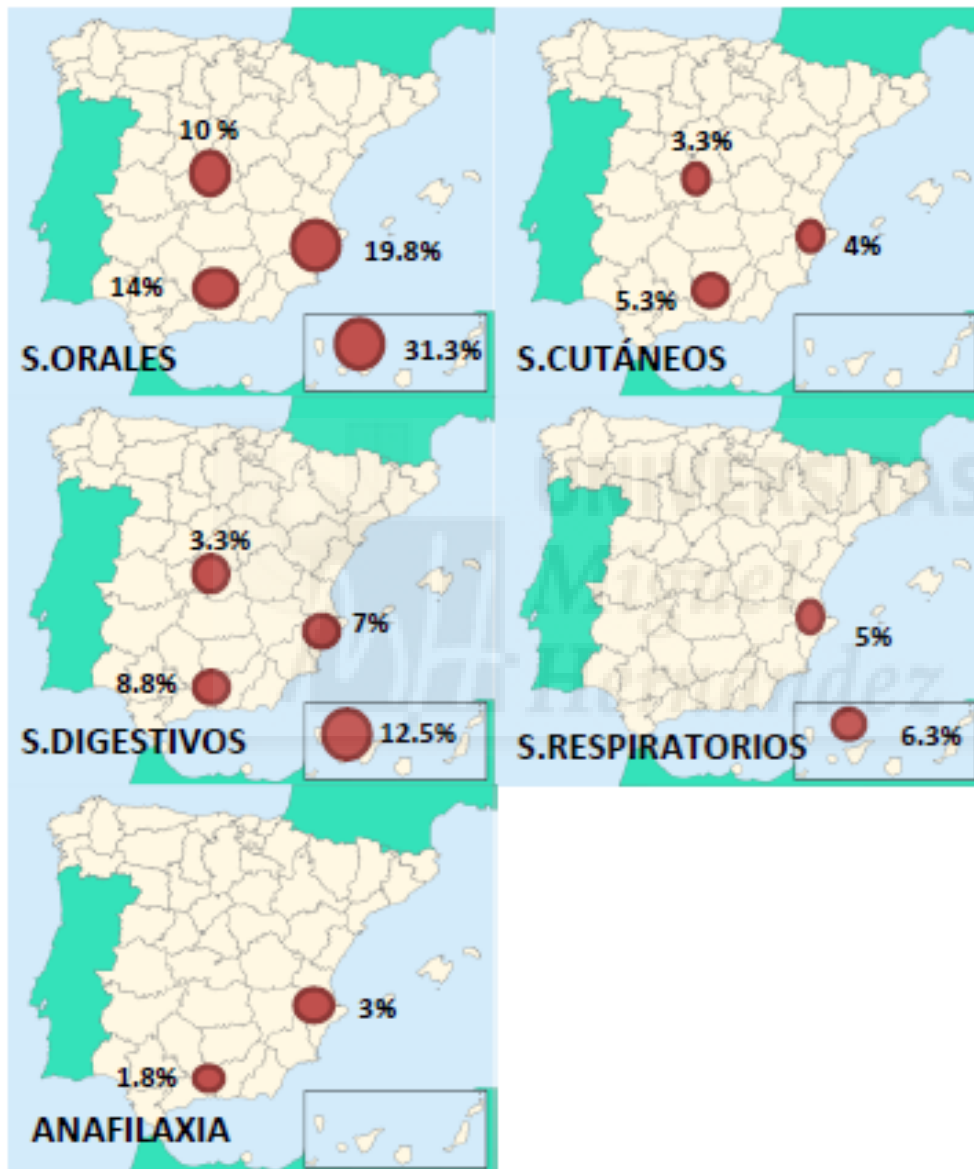
Para el caso del melón, se repitió la misma prevalencia en cuanto a la sintomatología clínica: la mayor sintomatología oral y digestiva se dio en la zona insular, 56,3% y 12,5% respectivamente, los mayores síntomas cutáneos se dieron en la zona centro (23,3%) y la sintomatología respiratoria resultó ser más frecuente en la zona este (15,5%). El número de pacientes que sufrieron anafilaxia con el melón fue más alto en la zona sur (7%) con respecto a otras zonas geográficas analizadas. (Figura 12)



**FIGURA 12.** Sintomatología alérgica del melón en las distintas zonas geográficas.

Para la cereza, el albaricoque, la manzana y la ciruela, la zona este de España es la que presentó una mayor sintomatología clínica en general, tanto oral, cutánea, digestiva, respiratoria, como anafilaxias.

La sintomatología oral del plátano fue mayor en la zona insular de España (31,3%), al igual que los síntomas respiratorios y digestivos 6,3% y 12,5% respectivamente. La sintomatología cutánea resultó ser más frecuente en la zona sur (5,3%) y mayores casos de anafilaxia en la zona este de España (2,7%). (Figura 13)



**FIGURA 13.** Sintomatología alérgica del plátano en las distintas zonas geográficas.

#### 4.1. PERFIL CLÍNICO ESPECÍFICO DE LOS PACIENTES DEL ÁREA ESTE

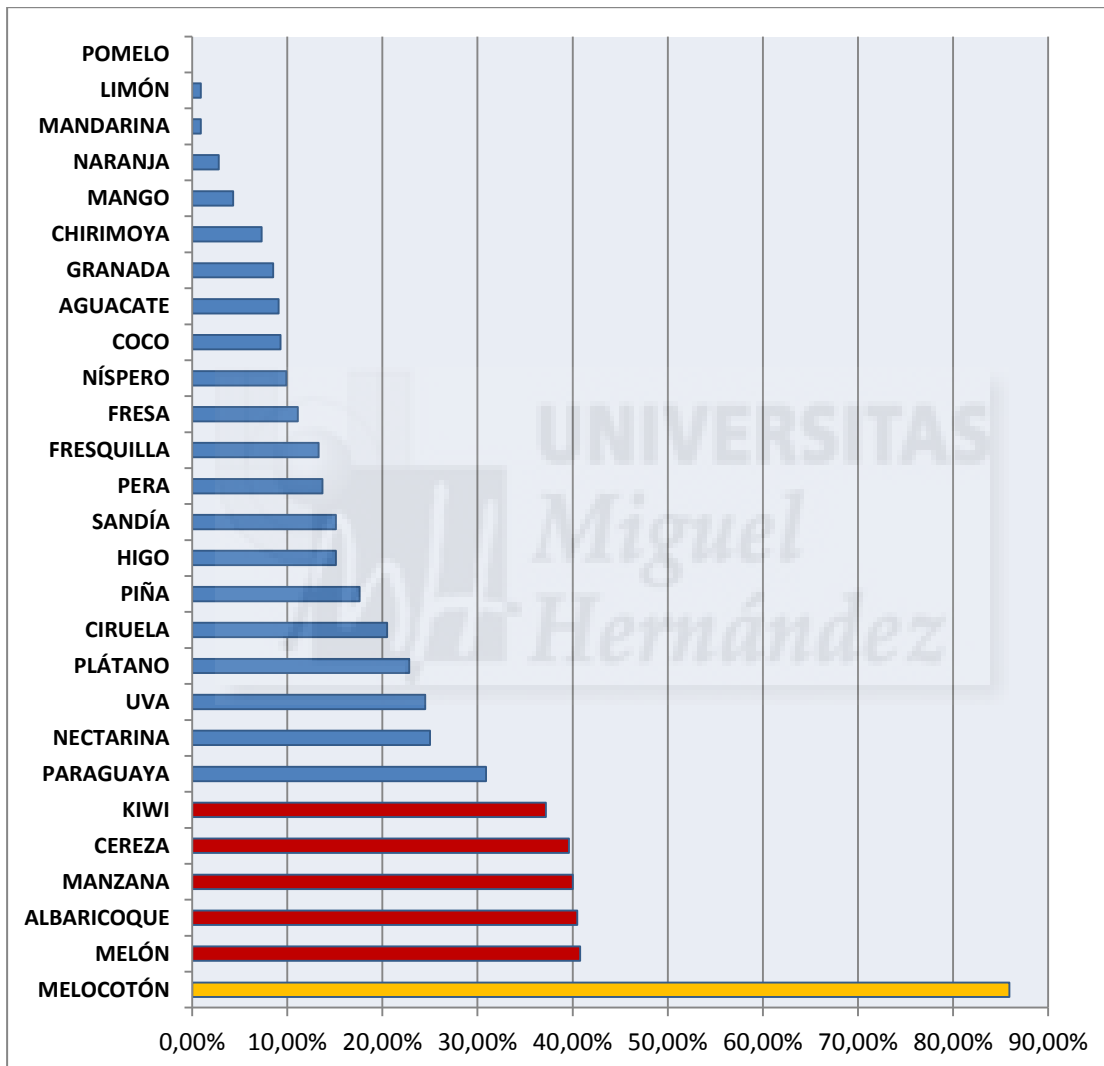
En la tabla 15 se recoge información sobre la clínica de los pacientes de la zona este de España con respecto al resto de zonas geográficas estudiadas; zona centro, sur e insular. En la zona este, las principales frutas causantes de clínica fueron el melocotón, el melón, el albaricoque, la manzana, la cereza y el kiwi. Mientras que en otras zonas de España cambió la prevalencia en cuanto la clínica de algunas frutas, resultando más frecuente la aparición de síntomas con el melocotón, el melón, la manzana, la cereza y el kiwi.

	SINTOMATOLOGÍA		
	ZONA ESTE	RESTO ZONAS	$\chi^2$
MELOCOTÓN	85 (85,9%)	58 (56,3%)	0,001
MELÓN	42 (40,8%)	47 (45,6%)	0,287
ALBARICOQUE	30 (40,5%)	7 (6,9%)	0
MANZANA	42 (40%)	24 (23,3%)	0,007
CEREZA	36 (39,6%)	12 (11,8%)	0
KIWI	35 (37,2%)	25 (24,3%)	0,034
PARAGUAYA	17 (30,9%)	6 (5,9%)	0
NECTARINA	16 (25%)	0 (0%)	0
UVA	25 (24,5%)	11 (10,7%)	0,007
PLÁTANO	23 (22,8%)	22 (21,4%)	0,47
CIRUELA	16 (20,5%)	6 (5,9%)	0,003
PIÑA	18 (17,6%)	15 (14,7%)	0,352
HIGO	13 (15,1%)	11 (10,7%)	0,244
SANDÍA	16 (15,1%)	19 (18,4%)	0,322
PERA	14 (13,7%)	16 (15,7%)	0,4
FRESQUILLA	10 (13,3%)	0 (0%)	0
FRESA	11 (11,1%)	4 (3,9%)	0,044
NÍSPERO	9 (9,9%)	0 (0%)	0,001
COCO	9 (9,3%)	2 (2%)	0,024
AGUACATE	8 (9,1%)	8 (7,8%)	0,479
GRANADA	8 (8,5%)	0 (0%)	0,002
CHIRIMOYA	6 (7,3%)	3 (3%)	0,164
MANGO	4 (4,3%)	7 (6,9%)	0,318
NARANJA	3 (2,8%)	11 (10,7%)	0,019
MANDARINA	1 (0,9%)	6 (5,8%)	0,052
LIMÓN	1 (0,9%)	1 (1%)	0,739
POMELO	0 (0%)	1 (1%)	0,532
MEMBRILLO	0 (0%)	0 (0%)	

**TABLA 15.** Sintomatología clínica de los pacientes alérgicos a frutas en la zona este con respecto al resto de España.

\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

Como resultado del análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas entre la sintomatología recogida a los pacientes pertenecientes de la zona este de España, con respecto al resto de los pacientes estudiados en las siguientes frutas; melocotón, manzana, cereza, kiwi, albaricoque, uva, paraguaya, ciruela, nectarina, fresa, fresquilla, coco, níspero, granada y naranja ( $p < 0.05$ ).



**FIGURA 14.** Prevalencia de sintomatología clínica a distintas frutas en la zona este de España.

En la figura 14 se muestra en amarillo la fruta causante de un mayor porcentaje de clínica en la zona este de España, el melocotón, seguido del melón, del albaricoque, la manzana, la cereza y el kiwi que se representan con barras rojas.

De los 213 pacientes alérgicos a frutas que compusieron el estudio, 110 obtuvieron un diagnóstico de alergia a frutas en la zona este de España. (Tabla 16)

Las frutas causantes de una mayor sintomatología en la zona este de España fueron el melocotón (86%), el melón (41%), el albaricoque (40,5%), la manzana (40%), la cereza (40%) y el kiwi (37%), resultando más prevelante la sintomatología oral, seguida de la cutánea y de la respiratoria, como sucede en todas las áreas geográficas estudiadas.

Las 6 frutas con mayor prevalencia de síntomas en el área este de España, presentan diferencias estadísticas con respecto al resto de España, en todos sus síntomas excepto en la anafilaxia.

	SINTOMATOLOGÍA EN LA ZONA ESTE DE ESPAÑA									
	ORAL		CUTÁNEA		DIGESTIVA		RESPIRATORIA		ANAFILAXIA	
	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%	NºCASOS	%
<b>MELOCOTÓN</b>	72	65,5%	48	43,6%	19	17,3%	32	29,1%	12	10,9%
<b>MANZANA</b>	33	30,0%	19	17,3%	11	10,0%	19	17,3%	7	6,4%
<b>KIWI</b>	20	27,3%	17	15,5%	6	5,5%	11	10,0%	5	4,5%
<b>ALBARICOQUE</b>	26	23,6%	15	13,6%	13	11,8%	16	14,5%	4	3,6%
<b>CEREZA</b>	30	27,3%	17	15,5%	10	9,1%	17	15,5%	4	3,6%
<b>MELÓN</b>	38	34,5%	13	11,8%	11	10,0%	16	14,5%	4	3,6%

**TABLA 16.** Sintomatología alérgica de las principales frutas en la región este de España.

El perfil clínico de los pacientes alérgicos a frutas en la región este de España se caracterizó por presentar una mayor prevalencia de sintomatología clínica con el melocotón, el melón, el albaricoque, la manzana, la cereza y el kiwi. Sin embargo, en el resto de España, cambió el orden de aparición de síntomas, desplazando al albaricoque por detrás del kiwi, quedando el melocotón como principal fruta causante de sintomatología alérgica, seguido del melón, la manzana, la cereza, el kiwi y el albaricoque.

En la zona este de España mostró de forma significativa ( $p < 0.05$ ) una mayor expresión clínica para los 5 primeras frutas; melocotón, manzana, kiwi, albaricoque y cereza, a excepción del melón (0,287).

En todas las áreas geográficas se experimentaron con más frecuencia los síntomas orales, seguido de los síntomas cutáneos. En tercer lugar los síntomas respiratorios, y en menor proporción los síntomas digestivos y la anafilaxia.

En la zona este de España el comportamiento del tipo de sintomatología fue similar y no mostró diferencias significativas.

- **CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA**

El cuestionario de calidad de vida fue contestado por 85 pacientes de la totalidad de la muestra. Preocupándoles en mayor medida su salud debido a la alergia alimentaria que padecen, y al hecho de sufrir una nueva reacción alérgica. Otorgan menor importancia lo referente a comer menos cosas, leer etiquetas o tener que explicar a las personas de su entorno a qué es alérgico.

En la zona este de España contestaron al cuestionario de calidad de vida 56 pacientes, los cuales refirieron una mayor preocupación por las consecuencias de una ingestión accidental del alimento causante de la alergia. También mostraron una mayor decepción cuando las demás personas de su entorno no tienen en cuenta sus alergias alimentarias. Sin embargo, no les molesta leer etiquetas ni tener que explicar a las personas de su entorno a qué es alérgico, como sucede en el resto de España. Estos datos no resultaron estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ).

Los pacientes contestaron, de manera más frecuente, a las preguntas del cuestionario de calidad de vida “muchísimo”, después “mucho” y “bastante”, como se ve en la tabla 17.

En general, los pacientes encuestados de nuestro estudio responden que “deben evitar muchos alimentos” y que esta alergia alimentaria afecta “algo en su vida social”.

El alimento con el que desarrollaron reacciones graves fue el melocotón y la manzana en la zona este y el melocotón en el resto de España, aunque no se les recetó adrenalina autoinyectable a la mayoría de los pacientes.

	n	RESPUESTA 1	RESPUESTA 2	RESPUESTA 3
Pregunta 1	85	Regular (22,4%)	Muchísimo (21,2%)	Bastante (18,8%)
Pregunta 2	85	Regular (20%)	Bastante (18,8%)	Casi nada (16,5%)
Pregunta 3	85	Muchísimo (17,6%)	Regular (16,5%)	Nada (15,3%)
Pregunta 4	85	Mucho (20%)	Regular (17,6%)	Casi nada (15,3%)
Pregunta 5	80	Mucho (17,6%)	Bastante (13,6%)	Muchísimo (15%)
Pregunta 6	82	Bastante (22%)	Mucho (17%)	Muchísimo (13%)
Pregunta 7	77	Regular (18,7%)	Casi nada (17%)	Mucho (14%)
Pregunta 8	79	Mucho (18%)	Muchísimo (16%)	Regular (16%)
Pregunta 9	82	Regular (16%)	Bastante (14,6%)	Muchísimo (14,6%)
Pregunta 10	79	Regular (20,3%)	Muchísimo (16%)	Bastante (16,3%)
Pregunta 11	79	Muchísimo (20,3%)	Mucho (17,5%)	Bastante (16,3%)
Pregunta 12	84	Muchísimo (21,4%)	Bastante (20,2%)	Regular (16,7%)
Pregunta 13	84	Muchísimo (27,4%)	Bastante (19%)	Mucho (17,9%)
Pregunta 14	79	Muchísimo (26,6%)	Mucho (20%)	Nada (11,4%)
Pregunta 15	79	Muchísimo (22,8%)	Mucho (18%)	Algo (13,9%)
Pregunta 16	85	Mucho (17,6%)	Muchísimo (17,6%)	Regular (16,5%)
Pregunta 17	79	Muchísimo (19%)	Mucho (16,5%)	Bastante (15,2%)
Pregunta 18	79	Muchísimo (33%)	Nada (18%)	Bastante (12,7%)
Pregunta 19	80	Mucho (17,5%)	Muchísimo (15%)	Nada (14,1%)
Pregunta 20	80	Casi nada (24%)	Nada (20%)	Bastante (16%)
Pregunta 21	78	Muchísimo (38,5%)	Casi nada (15%)	Mucho (14,1%)
Pregunta 22	79	Muchísimo (42%)	Mucho (21,5%)	Bastante (8,9%)
Pregunta 23	77	Muchísimo (32,5%)	Mucho (23,4%)	Regular (6,5%)
Pregunta 24	85	Muchísimo (31,8%)	Mucho (21,2%)	Nada (7,1%)
Pregunta 25	81	Muchísimo (42%)	Mucho (21%)	Bastante (9%)
Pregunta 26	63	Muchísimo (19%)	Mucho (17,5%)	Nada (15,9%)
Pregunta 27	79	Muchísimo (27,8%)	Bastante (22,8%)	Mucho (13,9%)
Pregunta 28	81	Muchísimo (21%)	Mucho (16%)	Bastante (16%)
Pregunta 29	83	Regular (25,3%)	Muchísimo (21,7%)	Casi nada (14,5%)

**TABLA 17.** Cuestionario de calidad de vida. Las preguntas se recogen en el ANEXO V.

## 5. PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS PACIENTES

### • PRUEBAS CUTÁNEAS

De los 213 pacientes alérgicos a frutas con los que continuamos el ensayo, a 210 se les hizo prick cutáneo con extractos de melocotón, cereza, plátano, kiwi, melón y naranja. El extracto de manzana se utilizó en 190 pacientes y el de pera y uva en 156. No se les pudo realizar pruebas cutáneas a 3 pacientes por problemas dermatológicos, por lo que se diagnosticó mediante IgE específica.

Con el objetivo de conocer las sensibilizaciones a alimentos en las zonas estudiadas se clasificaron a los pacientes en distintas zonas geográficas. Como se aprecia en la tabla 18, los alimentos causantes de una mayor sensibilización en la zona este de España fueron el melocotón (76,4%), la cereza (65,5%) y el melón (63,6%).

ZONA	SENSIBILIZACIÓN FRUTAS				
	MELOCOTÓN	MANZANA	CEREZA	KIWI	MELÓN
ZONA ESTE	84 (76,4%)	65 (59,1%)	72 (65,5%)	27 (24,5%)	70 (63,6%)
ZONA CENTRO	15 (50%)	9 (30%)	15 (50%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)
ZONA INSULAR	7 (43,8%)	5 (31,3%)	4 (25%)	5 (31,3%)	5 (31,3%)
ZONA SUR	31 (57,4%)	6 (17,6%)	18 (33,3%)	8 (14,8%)	27 (50%)
<b>N TOTAL</b>	<b>137 (65,2%)</b>	<b>85 (44,7%)</b>	<b>109 (51,9%)</b>	<b>45 (21,4%)</b>	<b>113 (53,8%)</b>

ZONA	SENSIBILIZACIÓN FRUTAS 2			
	UVA	NARANJA	PERA	PLÁTANO
ZONA ESTE	22 (20%)	21 (19,1%)	17 (15,5%)	9 (8,2%)
ZONA CENTRO	6 (20%)	9 (30%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
ZONA INSULAR	4 (25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	4 (25%)
ZONA SUR	0 (0%)	7 (13%)	0 (0%)	5 (9,3%)
<b>N TOTAL</b>	<b>32 (20,5%)</b>	<b>41 (19,5%)</b>	<b>21 (13,5%)</b>	<b>20 (9,5%)</b>

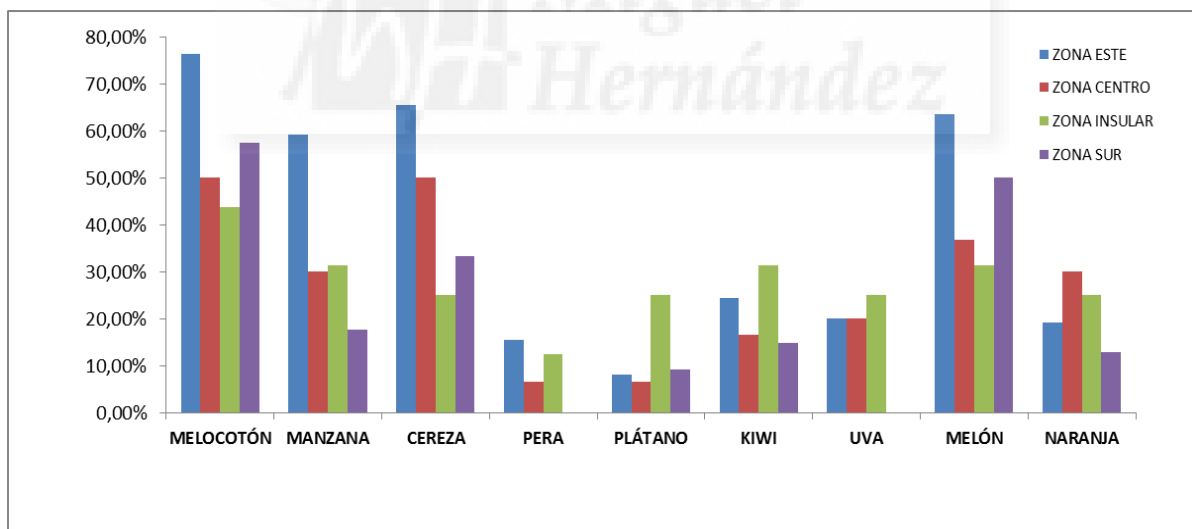
**TABLA 18.** Sensibilizaciones a alimentos por área geográfica.



Los datos de sensibilizaciones alimentarias de la zona este de España coinciden con la prevalencia en la zona centro, aunque con distintos porcentajes. El melocotón y la cereza alcanzaron un 50% respectivamente, y el melón 36,7%, todos ellos algo menores que los porcentajes obtenidos en la zona este. En la zona insular, la sensibilización alimentaria fue mayor para el melocotón (43,8%), siendo para el melón, el kiwi y la manzana del 31%. En la zona sur de España el melocotón continuó siendo la fruta con mayor prevalencia de sensibilización alérgica con 57,4%, seguido del melón (50%).

Más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio pertenecientes a la zona este y sur de España resultaron ser sensibles al melocotón. Existiendo una mayor sensibilización a alimentos en la zona este de España en lo referente al melocotón, la manzana, la cereza, la pera y el melón. La zona insular presentó una alta sensibilización al plátano y a la uva. La zona centro destacó por presentar mayor sensibilidad a la naranja.

El melocotón, la manzana, la cereza y el melón presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas zonas geográficas estudiadas, ( $p < 0.05$ ). El resto de frutas tiene una distribución homogénea ( $p > 0.05$ ).



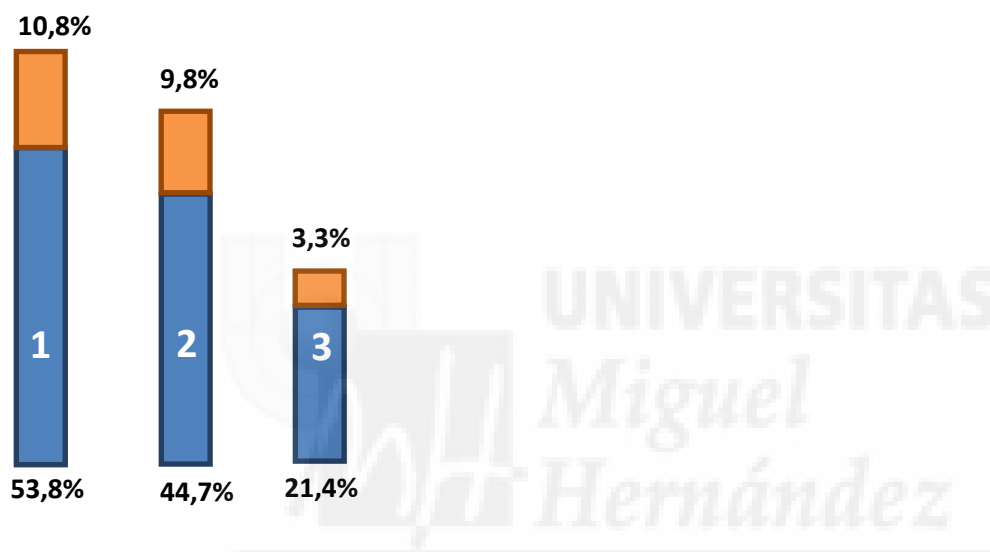
**FIGURA 15.** Sensibilizaciones a frutas por zona geográfica.

En la figura 15 se observan las sensibilizaciones a las distintas frutas en función de la zona geográfica que se analice.

- ESTUDIOS DE PRICK-PRICK

De 210 pacientes a los que se les realizaron pruebas cutáneas, se tuvo que completar en 46 de ellos con un estudio de prick-prick por no llegar a un diagnóstico concluyente, resultando positivo para 43 pacientes. Esta prueba se realizó, con mayor frecuencia, con las siguientes frutas: el melón, el kiwi, la sandía, la manzana, la ciruela y la piña.

Para la sandía, la piña y la ciruela no tuvimos pruebas cutáneas, por lo que el estudio prick-prick que se realizó fue concluyente para el diagnóstico, suponiendo el 5,6% de los pacientes diagnosticados a la sandía por este método.



**FIGURA 16.** Porcentajes de frutas en los que se realizó prueba cutánea y prick-prick.

En la figura anterior se observa en barras azules el porcentaje de pruebas cutáneas realizadas a los pacientes de nuestro estudio, y las barras naranjas a los porcentajes de prick-prick. El número 1 corresponde al melón, el 2 a la manzana y el 3 al kiwi. El melón presenta una sensibilidad por pruebas cutáneas del 53,8% resultando para el prick-prick del 10,8%. El número 2 correspondiente a la manzana presenta un porcentaje de pruebas cutáneas de 44,7% y de prick-prick de casi el 10%.

- **IgE ESPECÍFICA E IgE TOTAL**

- IgE específica:

De los 213 pacientes alérgicos a frutas con los que continuamos el ensayo, a 25 se les hizo pruebas de IgE específicas con extractos frutas, pues fueron aquellos pacientes en los que había dudas diagnósticas. Los principales resultados obtenidos son los siguientes f95 melocotón (12 casos y 79% casos positivos), f49 manzana (8 casos y 30% de casos positivos), f92 plátano (3 casos y 12% casos positivos) y f210 piña (2 casos y 0% de casos positivos).

- IgE total:

Se recogió información de IgE total a 102 pacientes alérgicos a frutas, resultando ser el 48% de la totalidad de la muestra. De la zona este de España se recogió este dato a 36 pacientes, mientras que en el resto de España a 66. Estos datos fueron positivos (>100 kU/L) en 42 pacientes suponiendo el 41% de la muestra.

IgE total (Tolerancia vs Sintomatología)					
	Oral	Cutáneo	Respiratorio	Digestivo	Anafilaxia
<b>Melocotón</b>	141±31 vs.230±35	162±19 vs.219±55	160±21 vs.335±105	187±25 vs.136±43	182±27 vs.173±33
<b>Melón</b>	157±28 vs.220±40	169±22 vs.254±91	166±21 vs.308±120	187±24 vs.87±30	182±24 vs 155±40
<b>Manzana</b>	154±23 vs.266±62	152±14 vs.391±157	161±21 vs.340±124	184±24 vs.108±43	179±24 vs.207±92

**TABLA 19.** Valores de IgE total en pacientes alérgicos a frutas.

*\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )*

En general, no se encontraron diferencias para el valor de IgE total en función de la sintomatología clínica de los pacientes, a excepción de la manzana para los síntomas orales, cutáneos y respiratorios, y para el melocotón con los síntomas respiratorios.

- **PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL**

No fue necesario realizar ninguna provocación oral para confirmar el diagnóstico de pacientes porque presentaron pruebas diagnósticas positivas, reacciones graves o en reacciones no graves pero repetidas y recientes con un único alimento.

- **ESTUDIO DE COMPONENTES MOLECULARES**

El estudio de componentes moleculares para frutas se hizo en 207 pacientes excepto el Pru p 3 del melocotón y el Act d 2 del kiwi que se hizo en 206. Resultó positivo para los alérgenos moleculares del melocotón, Pru p1 y Pru p 3 en 5,6% y 52,1% respectivamente. Para el Mal d 1 de la manzana se recogió el valor positivo en 9 pacientes (4,2%). De los alérgenos moleculares del kiwi, solo se determinaron con positividad el Act d 1 en 12 pacientes (5,6%) y el Act d 2 en 26 pacientes (12,2%). (Tabla 20)

	MELOCOTÓN				MANZANA		KIWI			
	Pru p 1		Pru p 3		Mal d 1		Act d 1		Act d 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Zona este</b>	6	5,7%	70	66,7%	2	1,9%	5	4,7%	19	17,9%
<b>Toda España</b>	12	5,6%	111	52,1%	9	4,2%	12	5,6%	26	12,2%

**TABLA 20.** Comparación del estudio de componentes moleculares a frutas de la zona este de España frente a toda España.

Por orden de frecuencia, los datos del estudio de componentes moleculares en la zona este de España fueron mayores para el alérgeno principal del melocotón, Pru p 3 con 66,7% de los pacientes y para el Act d 2 del kiwi con 18% con respecto a los valores de toda España, resultando estos datos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). (Tabla 21)

MELOCOTÓN		MANZANA		KIWI	
Pru p 1	Prup3	Mal d 1		Act d 1	Act d 2
$\chi^2$	$\chi^2$	$\chi^2$		$\chi^2$	$\chi^2$
0,582	0	0,074		0,351	0,015

**TABLA 21** Significación estadística del estudio de componentes moleculares a frutas de la zona este de España frente a toda España.

*\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )*

En el resto de España fue más prevalente la positividad de Pru p 1, Act d 1 y Mal d 1, no presentando diferencias significativas frente a la zona este de España.

El perfil inmunológico de los pacientes alérgicos a frutas en la región este de España se caracterizó por presentar una mayor positividad en el estudio de componentes moleculares para el Pru p 3 y para el Act d 1, resultando estos datos estadísticamente significativos con respecto al resto de España ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, en las otras zonas de España analizadas, fue positivo el Mal d 1, el Act d 1 y el Pru p 1, no mostrando diferencias significativas frente a la zona este de España.

## 6. ALERGIAS ALIMENTARIAS

### 6.1 FRUTAS

La totalidad de los pacientes alérgicos a frutas que compusieron el estudio tuvieron un diagnóstico positivo de alergia a frutas. Los diagnósticos a frutas más frecuentes fueron el melocotón (73,1%), el melón (39,8%) y el kiwi (31,3%), existiendo ciertas diferencias en cuanto a zonas geográficas.

En la zona este de España el melocotón fue la fruta más alergénica con un alto porcentaje de diagnósticos clínicos (79%), seguido del melón, del kiwi y de la manzana.

En la zona centro, los diagnósticos a frutas más frecuentes fueron el melocotón, el melón y la manzana. En la zona insular, las frutas predominantemente alergénicas fueron el melón, el kiwi y el plátano con altos porcentajes, mientras que en la zona sur las frutas causantes de las visitas al Servicio de Alergia fueron el melocotón, el melón y el kiwi.

ZONA	FRUTAS 1						
	MELOCOTÓN	MANZANA	PERA	NARANJA	MANDARINA	LIMÓN	NÍSPERO
ZONA ESTE	87 (79,1%)	29 (26,4%)	10 (9,1%)	5 (4,5%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	6 (5,5%)
ZONA CENTRO	22 (73,1%)	10 (33,3%)	6 (20%)	4 (13,3%)	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
ZONA INSULAR	7 (43,3%)	4 (25%)	4 (25%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA SUR	40 (72,77%)	12 (21,8%)	8 (14,5%)	7 (12,7%)	7 (12,7%)	0 (0%)	7 (12,7%)
<b>N TOTAL</b>	<b>156 (73,9%)</b>	<b>55 (26,1%)</b>	<b>28 (13,3%)</b>	<b>17 (8,1%)</b>	<b>9 (4,3%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>14 (6,6%)</b>

ZONA	FRUTAS 2						
	FRESQUILLA	PARAGUAYA	MEMBRILLO	KIWI	AGUACATE	MANGO	MELÓN
ZONA ESTE	15 (13,6%)	16 (14,5%)	1 (0,9%)	32 (29,1%)	6 (5,5%)	2 (1,8%)	32 (29,1%)
ZONA CENTRO	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	13 (43,3%)
ZONA INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (62,5%)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	11 (68,8%)
ZONA SUR	0 (0%)	3 (5,5%)	3 (5,5%)	16 (29,1%)	2 (3,6%)	6 (10,9%)	28 (50,9%)
<b>N TOTAL</b>	<b>15 (7,1%)</b>	<b>22 (10,4%)</b>	<b>4 (1,9%)</b>	<b>66 (31,3%)</b>	<b>18 (8,5%)</b>	<b>12 (5,7%)</b>	<b>84 (39,8%)</b>

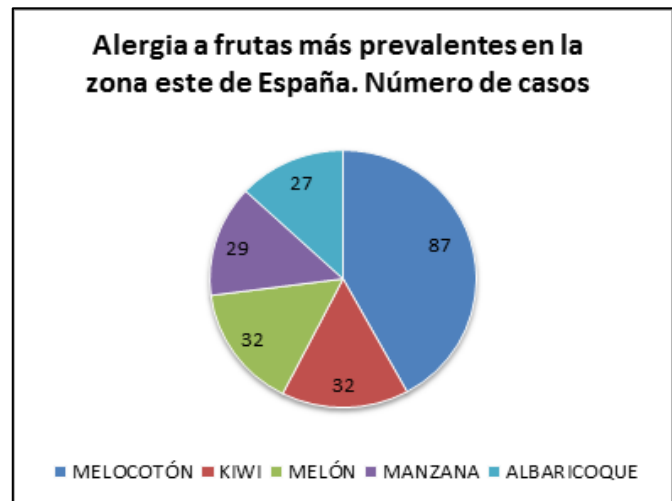
ZONA	FRUTAS 3						
	GRANADA	PIÑA	ALBARICOQUE	CIRUELA	CEREZA	HIGO	NECTARINA
ZONA ESTE	6 (5,5%)	21 (16,4%)	27 (24,5%)	16 (14,5%)	24 (21,8%)	10 (9,1%)	15 (13,6%)
ZONA CENTRO	0 (0%)	4 (10%)	6 (20%)	3 (10%)	6 (20%)	0 (0%)	3 (10%)
ZONA INSULAR	0 (0%)	4 (25%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0 (0%)	3 (18,8%)	1 (6,3%)
ZONA SUR	1 (1,8%)	13 (21,8%)	6 (10,9%)	3 (5,3%)	9 (16,4%)	8(14,5%)	1 (1,8%)
<b>N TOTAL</b>	<b>7 (3,3%)</b>	<b>42 (17,5%)</b>	<b>40 (19%)</b>	<b>24 (11,4%)</b>	<b>39 (18,5%)</b>	<b>21 (20%)</b>	<b>20 (9,5%)</b>

ZONA	FRUTAS 4						
	SANDÍA	FRESA	UVA	PLÁTANO	POMELO	CHIRIMOYA	COCO
ZONA ESTE	13 (11,8%)	8 (7,3%)	18 (16,4%)	23 (20,9%)	0 (0%)	4 (3,6%)	7 (6,4%)
ZONA CENTRO	5 (16,7%)	4 (13,3%)	3 (10%)	7 (23,3%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)
ZONA INSULAR	4 (25%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	8 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12,5%)
ZONA SUR	12 (21,8%)	8 (14,5%)	9 (16,4%)	14 (25,5%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>34 (16,1%)</b>	<b>21 (10%)</b>	<b>31 (14,7%)</b>	<b>52 (24,6%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>7 (3,3%)</b>	<b>9 (4,3%)</b>

**TABLA 22.** Descripción de alergenicidad de frutas por zonas geográficas.

Según los datos agrupados en la tabla 22 y siguiendo el análisis estadístico de chi-cuadrado, se vio que las frutas como; la fresquilla, la paraguaya, el aguacate, la mandarina, el albaricoque, la nectarina y el melón, no se distribuyeron por igual en las distintas zonas geográficas estudiadas ( $p < 0,05$ ). El resto de frutas tuvo una distribución homogénea ( $p > 0,05$ ).

ALERGIA A FRUTAS EN ZONA ESTE DE ESPAÑA		
	Nº CASOS	%
MELOCOTÓN	87	79,10%
MELÓN	32	29,10%
KIWI	32	29,10%
MANZANA	29	26,40%
ALBARICOQUE	27	24,50%
CEREZA	24	21,80%
PLÁTANO	23	20,90%
PIÑA	18	16,40%
UVA	18	16,40%
CIRUELA	16	14,50%
PARAGUAYA	16	14,50%
NECTARINA	15	13,60%
FRESQUILLA	15	13,50%
SANDÍA	13	11,80%
PERA	10	9,10%
HIGO	10	9,10%
FRESA	8	7,60%
COCO	7	6,40%
GRANADA	6	5,50%
AGUACATE	6	5,50%
NÍSPERO	6	5,50%
NARANJA	5	4,50%
CHIRIMOYA	4	3,60%
MANGO	2	1,80%
MANDARINA	2	1,80%
LIMÓN	1	0,90%
MEMBRILLO	1	0,90%



**FIGURA 17.** Prevalencia de alergia a frutas en la región este de España.

**TABLA 23.** Descripción de alergenidad a frutas en el área este de España.

El melocotón resultó ser la fruta más alérgica en la zona este de España seguido del kiwi, del melón, de la manzana y del albaricoque. (Figura17)

## 6.2 OTRAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

- **FRUTOS SECOS**

Con respecto a la alergia a frutos secos, 134 pacientes (63%) padecían alergia alimentaria a algún tipo. De los frutos secos analizados, los más alérgicos en nuestra población de estudio fueron la nuez (39,8%), el cacahuete (34,6%) y la avellana (33,2%).

Analizado por zonas geográficas, vemos que tanto en la zona este de España como en la zona centro, los frutos secos analizados causantes de alergia fueron la nuez, el cacahuete y la avellana, mientras que cambió el orden de prevalencia en la zona sur con cacahuete, nuez y avellana. En la zona insular los destacados fueron la nuez, almendra y castaña.

ZONA	FRUTOS SECOS				
	ALMENDRA	CASTAÑA	PISTACHO	ANACARDO	AVELLANA
ZONA ESTE	37 (33,6%)	27 (24,5%)	24 (21,8%)	19 (17,3%)	49 (44,5%)
ZONA CENTRO	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)
ZONA INSULAR	7 (43,8%)	6 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (31,3%)
ZONA SUR	11 (20%)	3 (5,5%)	7 (12,7%)	9 (16,4%)	12 (21,8%)
<b>N TOTAL</b>	<b>57 (27%)</b>	<b>38 (18%)</b>	<b>32 (15,2%)</b>	<b>29 (13,7%)</b>	<b>70 (33,2%)</b>

ZONA	FRUTOS SECOS 2				
	NUEZ	SÉSAMO	PIPA GIRASOL	MOSTAZA	CACAHUETE
ZONA ESTE	55 (50%)	2 (1,8%)	26 (23,6%)	15 (13,6%)	51 (46,44%)
ZONA CENTRO	6 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	5 (16,7%)
ZONA INSULAR	9 (56,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA SUR	14 (25,5%)	0 (0%)	10 (18,2%)	1 (1,8%)	17 (30,9%)
<b>N TOTAL</b>	<b>84 (39,8%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>39 (18,5%)</b>	<b>16 (7,6%)</b>	<b>73 (34,6%)</b>

**TABLA 24.** Descripción de alergenidad de frutos secos por zonas geográficas.

Los frutos secos que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la zona este y el resto de zonas españolas analizadas fueron la castaña, la mostaza, el cacahuete, la nuez, la avellana, el anacardo y el pistacho ( $p < 0.05$ ).

- **VERDURAS**

En cuanto a la alergia a verduras, 47 de los pacientes estudiados padecían alergia a verduras y/o hortalizas (22%). Las verduras estudiadas no siguieron un patrón geográfico muy distinto en las poblaciones de estudio. Mayoritariamente, las verduras más alergénicas fueron el tomate (11,4%), la berenjena (6,6%) y la lechuga (6,2%), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas zonas geográficas estudiadas para la lechuga ( $p < 0.05$ ).



En la región este de España, las verduras causantes de una mayor sensibilización alérgica fueron el tomate (16,4%), la lechuga (11,8%) y la berenjena (8,2%) por encima de la media general. (Tabla 25)

ZONA	VERDURAS 1						
	PEPINO	CALABAZA	CALABACÍN	ZANAHORIA	APIO	TOMATE	PIMIENTO
ZONA ESTE	3 (2,7%)	0 (0%)	2 (1,8%)	4 (3,6%)	1 (0,9%)	18 (16,4%)	1 (0,9%)
ZONA CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0 (0%)
ZONA INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA SUR	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (9,1%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>4 (1,9%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>3 (1,4%)</b>	<b>4 (1,9%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>24 (11,4%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>

ZONA	VERDURAS 2						
	AJO	CEBOLLA	ESPINACA	ACELGA	REPOLLO	COLIFLOR	MANZANILLA
ZONA ESTE	3 (2,7%)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (1,8%)	3 (2,7%)
ZONA CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA SUR	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>5 (1,6%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>3 (1,4%)</b>

ZONA	VERDURAS 3					
	BERENJENA	LECHUGA	ENDIVIA	BRÉCOL	ALCACHOFA	PUERRO
ZONA ESTE	9 (8,2%)	13 (11,8%)	4 (3,6%)	1 (0,9%)	8 (7,3%)	2 (1,8%)
ZONA CENTRO	2 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA SUR	3 (5,5%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>14 (6,6%)</b>	<b>13 (6,2%)</b>	<b>5 (2,4%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>8 (3,8%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>

**TABLA 25.** Porcentajes de pacientes alérgicos a verduras por zonas geográficas.

*\*Se ha excluido de la tabla la patata y la remolacha por no presentar alergia en ningún paciente de los estudiados.*

- **LEGUMINOSAS**

El 11.7% de los pacientes presentó alergia a algún tipo de leguminosa, con la lenteja como alérgeno mayoritario en este grupo (5,7%). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las zonas geográficas estudiadas ( $p > 0,05$ ). (Tabla 26)

En la zona este de España, los pacientes presentaron más sensibilidad a la lenteja (7,3%) y a la soja (5,5%), resultando estos valores superiores a la media estudiada.

ZONA	LEGUMINOSAS				
	SOJA	GARBANZO	GUISANTE	ALUBIA	LENTEJA
ZONA ESTE	6 (5,5%)	2 (1,8%)	3 (2,7%)	3 (2,7%)	8 (7,3%)
ZONA CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ZONA SUR	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6%)
<b>N TOTAL</b>	<b>8 (3,8%)</b>	<b>2 (0,9%)</b>	<b>3 (1,4%)</b>	<b>3 (1,4%)</b>	<b>12 (5,7%)</b>

**TABLA 26.** Descripción de alergenicidad de leguminosas por zonas geográficas.

## 7. SENSIBILIZACION A POLEN

El 76% de los pacientes estudiados presentó algún tipo de alergia a pólenes, con diferencias significativas entre las distintas zonas geográficas comparadas.

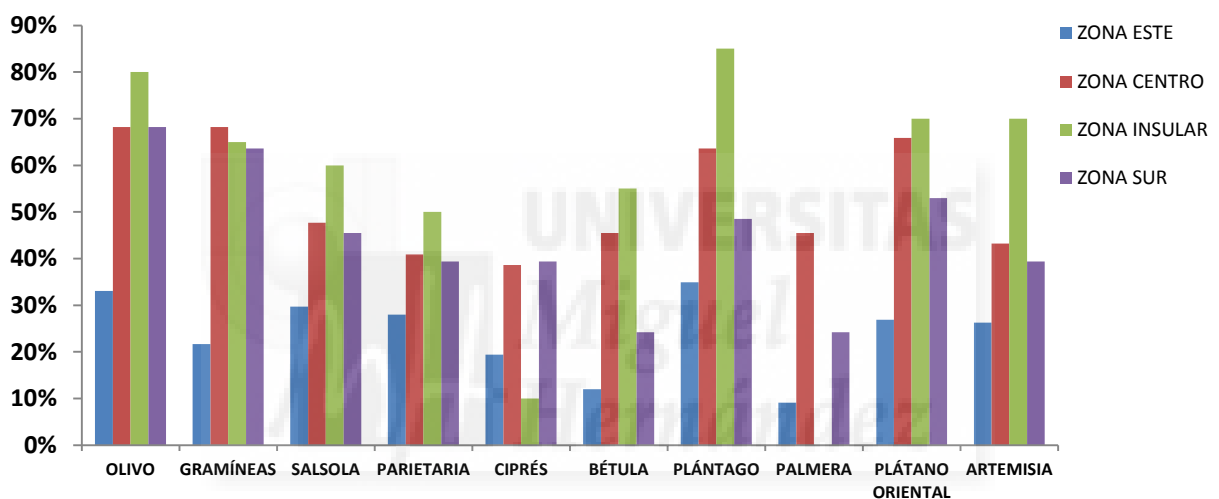
ZONA	PÓLENES 1				
	OLIVO	GRAMÍNEAS	SALSOLA	PARIETARIA	CIPRÉS
ZONA ESTE	35 (31,8%)	23 (20,9%)	35 (31,8%)	29 (26,4%)	18 (16,4%)
ZONA CENTRO	21 (70%)	22 (73,3%)	15 (50%)	10 (33,3%)	12 (40%)
ZONA INSULAR	12 (75%)	11 (68,8%)	9 (56,3%)	7 (43,8%)	1 (6,3%)
ZONA SUR	38 (70,4%)	35 (64,8%)	26 (48,1%)	24 (44,8%)	22 (40,7%)
<b>N TOTAL</b>	<b>106 (50,5%)</b>	<b>91 (43,3%)</b>	<b>85 (40,5%)</b>	<b>70 (33,3%)</b>	<b>53 (25,2%)</b>

ZONA	PÓLENES 2				
	BÉTULA	PLÁNTAGO	PALMERA	PLÁTANO ORIENTAL	ARTEMISIA
ZONA ESTE	11 (10%)	39 (35,5%)	8 (7,3%)	30 (27,3%)	29 (26,4%)
ZONA CENTRO	14 (46,7%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)	20 (66,7%)	14 (46,7%)
ZONA INSULAR	9 (56,3%)	14 (87,5%)	0 (0%)	13 (81,3%)	10 (62,5%)
ZONA SUR	13 (24,1%)	28 (51,9%)	15 (27,8%)	31 (57,4%)	21 (38,9%)
<b>N TOTAL</b>	<b>47 (22,4%)</b>	<b>100 (47,5%)</b>	<b>37 (17,6%)</b>	<b>94 (44,8%)</b>	<b>74 (35,2%)</b>

**TABLA 27.** Descripción de alergenicidad de los distintos pólenes por zonas geográficas.

Los pólenes más frecuentes causantes de sintomatología alérgica en España fueron del olivo (50,5%), del plántago (47,5%) y del plátano oriental (44,8%). En cuanto a las áreas geográficas estudiadas, en la zona este de España, el polen de plántago predominó seguido del olivo y de la salsola.

En la zona centro, las gramíneas y el olivo, seguido del plátano oriental fueron los pólenes causantes de mayor sensibilización. En la zona insular, el plántago y el olivo resultaron ser los pólenes más alergénicos en esta zona geográfica, mientras que en la zona sur de España predominó el polen del olivo y de las gramíneas.



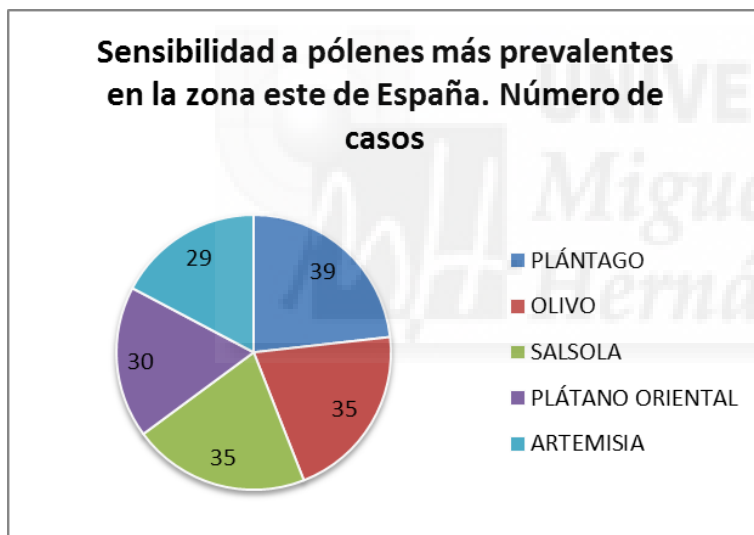
**FIGURA 18.** Descripción de alergenicidad de los distintos pólenes por zonas geográficas.

Existió una mayor prevalencia de alergia al polen del olivo, la salsola, la parietaria, la bétula, el plántago, el plátano oriental y la artemisia en la zona insular con respecto a todas las zonas geográficas analizadas.

Una vez analizados los pólenes recogidos en la tabla 28 se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la zona este y el resto de zonas geográficas estudiadas, para todos los pólenes a excepción del polen de parietaria y de salsola ( $p < 0.05$ ). (Figura 19)

SENSIBILIZACIÓN A POLEN EN ZONA ESTE DE ESPAÑA		
	Nº CASOS	%
PLÁNTAGO	39	35,50%
OLIVO	35	31,80%
SALSOLA	35	31,80%
PLÁTANO ORIENTAL	30	27,30%
ARTEMISIA	29	26,40%
PARIETARIA	29	26,40%
GRAMÍNEAS	23	20,90%
CIPRÉS	18	16,40%
BÉTULA	11	10%
PALMERA	8	7,30%

**TABLA 28.** Porcentaje de sensibilización a polen en la región este de España.



**FIGURA 19.** Porcentaje de sensibilización a polen en la región este de España.

Se vió un aumento de los casos de alergia causada por el Plántago, seguido del Olivo y de la Salsola en los pacientes de la zona este de España analizados.

En esta tabla se relaciona la sensibilización a plántago, plátano oriental, gramíneas, palmera y artemisia mediante prick cutáneo frente al diagnóstico de las principales frutas; melocotón, manzana, albaricoque, kiwi y melón. También se comparan las frutas citadas anteriormente con la bétula, no obteniendo datos significativos.

	ARTEMISIA			PLATANO ORIENTAL			PLANTAGO			GRAMÍNEAS			PALMERA		
	n	%	$\chi^2$	n	%	$\chi^2$	n	%	$\chi^2$	n	%	$\chi^2$	n	%	$\chi^2$
MELOCOTÓN	55	35,30%	0,391	72	46,2%	0,382	76	48,7%	0,46	68	43,6%	0,501	27	17,3%	0,869
MANZANA	21	38,90%	0,117	27	50,0%	0,655	23	42,6%	0,692	28	51,9%	0,329	13	24,1%	0,153
ALBARICOQUE	14	35%	0,223	7	58,3%	0,61	13	32,5%	0,018	14	35,0%	0,48	6	15,0%	0,726
KIWI	23	35,40%	0,973	28	43,1%	0,918	30	46,2%	0,419	29	44,6%	0,561	11	16,9%	0,977
MELÓN	34	41%	0,372	51	61,4%	0	51	61,4%	0,002	46	55,4%	0,008	22	26,5%	0,015

**TABLA 29.** Descripción de la sensibilización a distintos polénes con un diagnóstico de alergia frutas.

\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

Existe una significación estadística para el melón con el plátano oriental, el plántago, las gramíneas y la palmera. También se observa esta significación estadística para el plántago con el albaricoque ( $p < 0.05$ ), no existiendo para el resto de frutas contrastadas. Por tanto, la sensibilización a plántago, platano oriental, gramíneas y palmera se expresan de forma significativa en los pacientes diagnosticados de alergia.

## 8. SENSIBILIZACION A PANALÉRGENOS

Con el objetivo de realizar un análisis más profundo de los alérgenos y determinar a un nivel más estricto, se realizó análisis molecular correspondiente a panalérgenos a 207, suponiendo un 97% de la muestra a estudio.

ZONA	POLCALCINA		CCD	PROFILINA		LTP		PR 10
	rBet v 4	rPhl p 7	MUXF3	rPhl p 12	rBet v 2	rPar j 2	rPru p 3	rBet v 1
Z. ESTE	9 (8,5%)	10 (9,4%)	1 (2,2%)	7 (6,6%)	11 (10,4%)	12 (11,3%)	70 (66,7%)	1 (0,9%)
Z. CENTRO	2 (7,1%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)	6 (21,4%)	7 (25%)	0 (0%)	15 (53,6%)	2 (7,1%)
Z. INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0 (0%)	5 (31,3%)	1 (6,3%)
Z. SUR	1 (1,8%)	2 (3,5%)	7 (12,3%)	4 (7%)	9 (15,8%)	7 (12,3%)	21 (36,8%)	3 (5,3%)
<b>N TOTAL</b>	<b>12 (5,8%)</b>	<b>14 (6,8%)</b>	<b>10 (3,9%)</b>	<b>18 (8,7%)</b>	<b>29 (14%)</b>	<b>19 (9,2%)</b>	<b>111 (53,9%)</b>	<b>7 (3,4%)</b>

**TABLA 30.** Distribución de sensibilización a panalérgenos por zonas geográficas.

Los resultados que se muestran en la tabla 30 señalan que, el panalérgeno de mayor incidencia en los pacientes muestreados fue el LTP, con una prevalencia del 54% el Pru p

3 y con 9,2% el rPar j 2. Esta tendencia se mantuvo en las cuatro zonas geográficas analizadas, existiendo diferencias estadísticamente significativas para el Pru p 3 entre la zona este y el resto de zonas geográficas españolas analizadas.

En la zona este de España el Pru p 3 obtuvo un valor de 66,7% y el rBet v 4 y rPhl p 7 correspondientes a la polcalcina (8,5% y 9,4% respectivamente) resultando estos valores superiores a la media, y el rBet v 2 un 10,4 %, valor inferior a los datos globales.

	POLCALCINA		CCD	PROFILINA		LTP		PR 10
	rBet v 4	rPhl p 7	MUXF3	rPhl p 12	rBet v 2	rPar j 2	rPru p 3	rBet v 1
MELOCOTÓN	10 (6,6%)	12 (7,9%)	4 (4%)	12 (7,9%)	19 (12,5%)	17 (11,2%)	96 (62,5%)	5 (3,3%)
MANZANA	2 (3,8%)	2 (3,8%)	1 (2,9%)	4 (7,7%)	8 (15,4%)	5 (9,6%)	35 (67,3%)	3 (5,8%)
ALBARICOQUE	3 (7,7%)	3 (7,7%)	2 (8,3%)	3 (7,7%)	5 (12,8%)	3 (7,7%)	23 (60,5%)	1 (2,6%)
KIWI	7 (10,6%)	7 (10,7%)	6 (12,8%)	6 (9,1%)	11 (16,7%)	4 (6,1%)	31 (47%)	4 (6,1%)
MELÓN	7 (8,3%)	7 (8,3%)	3 (5,8%)	11 (13,1%)	18 (21,4%)	6 (7,1%)	40 (47,6%)	4 (4,8%)

**TABLA 31.** Descripción de la sensibilización a panalérgenos con un diagnóstico de alergia frutas.

\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

En la tabla 31 se relaciona la sensibilización de los distintos panalérgenos frente al diagnóstico de las principales frutas; melocotón, manzana, albaricoque, kiwi y melón. Existe una significación estadística para el melón con el Bet v 4 y Bet v 2, el Pru p 3 con el melocotón, manzana y el albaricoque, la manzana con el Bet v 4 y MUXF3 con el melocotón ( $p < 0.05$ ). No existe significación estadística para el Bet v 1, seguramente ocasionado por la menor prevalencia de alergia a la manzana en la zona este de España.

	PROFILINA			LTP	
	rHev b 8	rPhl p 12	rBet v 2	rPar j 2	rPru p 3
APIO	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AVELLANA	9 (13,6%)	5 (7,6%)	8 (12,1%)	9 (13,6%)	50 (76,9%)
NUEZ	7 (8,6%)	3 (16,7%)	6 (7,8%)	7 (8,6%)	54 (67,5%)
CACAHUETE	11 (15,5%)	8 (11,3%)	11 (15,5%)	8 (11,3%)	53 (75,7%)
ALMENDRA	4 (7,3%)	2 (3,6%)	4 (7,3%)	4 (8,3%)	37 (68,5%)
PIPA GIRASOL	6 (15,8%)	2 (5,3%)	6 (15,8%)	6 (15,8%)	26 (68,4%)
SOJA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,1%)	6 (75%)
LENTEJA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,1%)	5 (45,5%)

**TABLA 32.** Estudio de los principales panalérgenos con distintos diagnósticos

*\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )*

En la tabla anterior se puede observar como 54 pacientes con un diagnóstico a nuez desarrollan alergia al Pru p 3 de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) y para el Hev b 8. Los pacientes diagnosticados de alergia a almendra también presentaron sensibilidad al Phl p 12 y al Pru p 3, siendo estos datos estadísticamente significativos. Con la pipa de girasol sólo se obtuvo significación estadística cuando se analizó con el Par j 2, sucediendo lo mismo para el cacahuete y la lenteja ( $p < 0.05$ ).

## 9. ALERGENOS MOLECULARES.

### ESTUDIO DE COMPONENTES ALERGÉNICOS DE FRUTAS

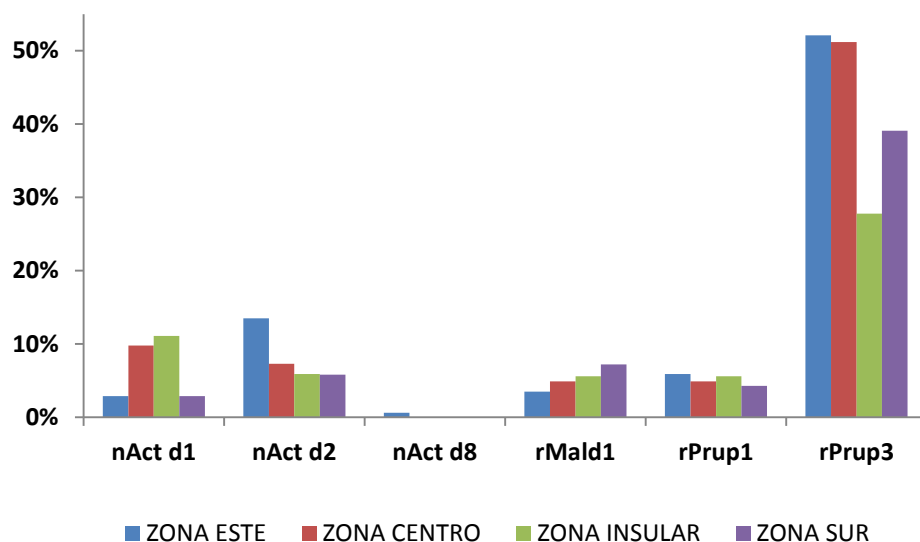
En cuanto a los alérgenos moleculares correspondientes a frutas, de los 213 pacientes analizados, el 54% mostró positividad frente al rPru p 3, alérgeno mayoritario del melocotón. Este predominio de alergenidad se mantuvo en todas las zonas geográficas analizadas existiendo diferencias estadísticamente significativas para el Pru p 3 entre la zona este de España y otras regiones analizadas, ( $p < 0.05$ ).

Como se muestra en la tabla 33, el alérgeno mayoritario del melocotón, rPru p 3, presentó alergenidad en 70 pacientes con una positividad del 66,7% en la zona este de España, resultando este dato superior a todas las áreas geográficas analizadas. Esta circunstancia también sucede con nAct d 2, alérgeno mayoritario del kiwi.

ZONA	ALERGENOS MOLECULARES FRUTAS				
	KIWI		MANZANA	MELOCOTÓN	
	nAct d 1	nAct d 2	rMal d 1	rPru p 1	rPru p 3
ZONA ESTE	5 (4,7%)	19 (17,9%)	2 (1,9%)	6 (5,3%)	70 (66,7%)
ZONA CENTRO	3 (10,7%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	15 (53,6%)
ZONA INSULAR	2 (12,5%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	5 (31,3%)
ZONA SUR	2 (3,5%)	4 (7%)	4 (7%)	3 (5,3%)	21 (36,8%)
<b>N TOTAL</b>	<b>12 (5,8%)</b>	<b>26 (12,6%)</b>	<b>9 (4,3%)</b>	<b>12 (5,8%)</b>	<b>111 (53,9%)</b>

**TABLA 33.** Alergenidad molecular de frutas por zonas geográficas.

*\*Se ha excluido de la tabla los alérgenos moleculares del kiwi, nAct d 5 y nAct d 8 por no presentar alergenidad en ningún paciente de los estudiados.*



**FIGURA 20.** Descripción de alergenicidad molecular de frutas por zonas geográficas.

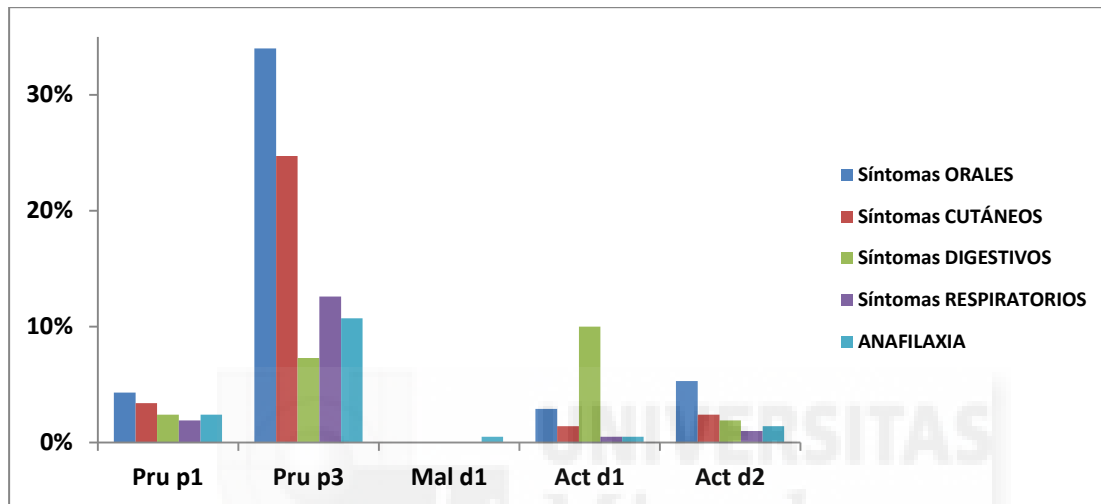
En la tabla 33 y la figura 20 se observa que el alérgeno mayoritario del melocotón, Pru p 3, fue el responsable de la mayor parte de la sintomatología alérgica a esta fruta, originando un alto porcentaje de síntomas respiratorios, seguido de anafilaxias y síntomas digestivos. Por otro lado, el Pru p 1, componente molecular minoritario del melocotón fue el causante de la sintomatología oral en el 4,3% de los pacientes y ocasionó anafilaxia en el 2,4% de los mismos. El alérgeno molecular del kiwi, el Act d 2, fue el principal causante de la sintomatología alérgica de esta fruta, sobre todo la oral y la cutánea, mientras que el Act d 1 originó problemas digestivos en un 10% de los pacientes. En el caso de la manzana, el componente molecular de la misma, el Mal d 1, sólo resultó ser el causante de un 0,5% de las anafilaxias.

	MELOCOTÓN				MANZANA		KIWI			
	Pru p 1		Pru p 3		Mal d 1		Act d 1		Act d 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Síntomas ORALES</b>	9	4,3%	70	34,0%	0	0,0%	6	2,9%	11	5,3%
<b>Síntomas CUTÁNEOS</b>	7	3,4%	51	24,7%	0	0,0%	3	1,4%	5	2,4%
<b>Síntomas DIGESTIVOS</b>	5	2,4%	15	7,3%	0	0,0%	1	10,0%	4	1,9%
<b>Síntomas RESPIRATORIOS</b>	4	1,9%	26	12,6%	0	0,0%	1	0,5%	2	1,0%
<b>ANAFILAXIA</b>	5	2,4%	22	10,7%	1	0,5%	1	0,5%	3	1,4%

**TABLA 34.** Sintomatología alérgica de frutas en función de los alérgenos moleculares.



El componente molecular del melocotón, el Pru p 3, y el Act d 2 del kiwi presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la distinta sintomatología, ( $p < 0.05$ ), es decir, cuando el paciente tuvo el estudio de componentes moleculares positivos, presentó sintomatología. Esto también sucedió para los síntomas digestivos y anafilaxia con el Pru p 1.



**FIGURA 21.** Sintomatología alérgica de frutas en función de los alérgenos moleculares.

El Pru p 3 es el alérgeno principal del melocotón causante de la mayor parte de la sintomatología alérgica, originando un elevado número de anafilaxias. Si utilizamos los datos de todas las áreas geográficas analizadas, vemos que el Pru p 3 originó el 10,7% de las anafilaxias tras la ingestión de melocotón, mientras que en la zona este de España este dato fue un poco más alto, el 11,4% de los pacientes que sufrieron anafilaxia lo hicieron debido al alérgeno molecular mayoritario del melocotón, aunque no hay que obviar el porcentaje causante de anafilaxia del alérgeno minoritario, Pru p 1. (Tabla 35)

	MELOCOTÓN				MANZANA		KIWI			
	Pru p 1		Pru p 3		Mal d 1		Act d 1		Act d 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Síntomas ORALES	5	4,7%	54	51,4%	0	0,0%	5	4,7%	8	7,5%
Síntomas CUTÁNEOS	5	4,7%	38	36,2%	0	0,0%	3	2,8%	5	4,7%
Síntomas DIGESTIVOS	4	3,8%	13	12,4%	0	0,0%	1	0,9%	3	2,8%
Síntomas RESPIRATORIOS	3	2,8%	25	23,8%	0	0,0%	1	0,9%	2	1,9%
ANAFILAXIA	3	2,8%	12	11,4%	0	0,0%	1	0,9%	2	1,9%

**TABLA 35.** Sintomatología alérgica en función de los alérgenos moleculares en la zona este de España.

En el caso del kiwi analizamos los dos alérgenos moleculares más relevantes, Act d 1 y Act d 2. El Act d 2 es al alérgeno mayoritario del kiwi, y fue el causante del 7,5% de la sintomatología oral y del 2% de la anafilaxia en los pacientes de la zona este de España.

Se estudió la relación entre el diagnóstico de distintas frutas (melocotón, manzana, albaricoque, kiwi y melón) y los componentes moleculares del látex.

	LÁTEX		
	Hev b 8	Hev b 6	Hev b 5
MELOCOTÓN	22 (66,7%)	1 (50%)	1 (100%)
MANZANA	8 (24,2%)	1 (50%)	1 (100%)
ALBARICOQUE	6 (18,2%)	1 (50%)	1 (100%)
KIWI	10 (30%)	0 (0%)	1 (100%)
MELÓN	22 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)

**TABLA 36.** Estudio de la reactividad cruzada de las principales frutas con el látex.

\*La casilla sombreada en verde expresa significación estadística ( $p < 0.05$ )

Para Hev b 1 y Hev b 3 no obtuvimos resultados. Para Hev b 5 y Hev b 6 contabilizamos un paciente, sin ser significativo, mientras que para la profilina, Hev b 8, si se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el melón ( $p < 0.05$ ).

Se quiso comprobar si de los 22 casos de alergia al melón lo eran también al latex, y sólo se obtuvieron dos pacientes que presentaron diagnóstico al melón y al látex, un paciente de Elche y otro de Fuenlabrada.

## 10. CORRELACIÓN ENTRE PRINCIPALES ALÉRGENOS MOLECULARES Y ALIMENTOS DIAGNOSTICADOS

La sensibilización a alimentos mediante el uso de pruebas cutáneas fue constatada en 210 pacientes, constituyendo el 98,6% de la muestra estudiada en el presente ensayo. No se realizaron las pruebas cutáneas a tres pacientes por presentar problemas cutáneos, se utilizaron otros métodos para conocer su sensibilización (IgE específica).

La correlación de las sensibilizaciones a alimentos encontradas fueron significativas en muchos casos existiendo una asociación muy fuerte entre el diagnóstico de melocotón y su alérgeno molecular mayoritario, Pru p 3 (<0,001), como se observa en la tabla 37. La relación entre la variable diagnóstico y la variable alérgeno molecular específico de cada alimento fue significativa en el caso del kiwi con sus alérgenos moleculares principales, nAct d 1 y nAct d 2, y en el caso de la avellana con rCor a 8.

	ANACARDO		SÉSAMO	NUEZ			AVELLANA			CACAHUETE				
	rAnao2	nAnac2	nSesi1	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 3	rCor a 10401	rCor a 8	rCor a 9	nAra h 1	nAra h 2	nAra h 6	nAra h 8	nAra h 9
ANACARDO	0,207	0,641												
SESAMO			0,706											
NUEZ				0,868	0,139	0,223								
AVELLANA							0,682	<0,001	0,1					
CACAHUETE										0,464	0,798	0,929	0,234	0,283

	KIWI			MANZANA	MELOCOTÓN	
	nAct d 1	nAct d 2	nAct d 8	rMal d 1	rPru p 1	rPru p 3
KIWI	<0,001	<0,001	0,59			
MANZANA				0,815		
MELOCOTÓN					0,397	<0,001

**TABLA 37.** Correlación entre el diagnóstico y el alérgeno molecular de los alimentos.

## 11. CORRELACIÓN ENTRE PRINCIPALES ALÉRGENOS MOLECULARES Y PÓLENES DIAGNOSTICADOS MEDIANTE PRUEBAS CUTÁNEAS.

De los 213 pacientes que compusieron el estudio, se les hizo pruebas cutáneas a 210, resultando positivo para algún polen 162 pacientes, los cuales constituyeron el 76,1% de la muestra.

Como se observa en la tabla 38, existió una relación importante entre las pruebas cutáneas y los alérgenos moleculares de las gramíneas como el nCyn d 1, rPhl p 1, rPhl p 11, rPhl p 12, rPhl p 2, rPhl p 4, rPhl p 5 y rPhl p 6, con una significación menor a 0,001. En el caso del olivo sucedió lo mismo para estos alérgenos moleculares con sus alérgenos nOle e 1, nOle e 7 y nOle e 9. La salsola presentó una fuerte asociación entre las pruebas cutáneas y el diagnóstico molecular por medio de nSal k 1, igualmente la parietaria con rPar j 2, la artemisia con nArt v 1 y nArt v 3, y el abedul con sus alérgenos moleculares mayoritarios, el rBet v 1 y el rBet v 2 (<0,001).

	OLIVO				GRAMÍNEAS								SALSOLA	PARIETARIA	ARTEMISIA		
	nOlee1	nOlee7	nOlee9	nOlee2	nCynd1	rPhlp1	rPhlp11	rPhlp12	rPhlp2	nPhlp4	nPhlp5	nPhlp6	nPhlp7	nSalk1	rParj2	nArtv1	nArtv3
OLIVO	<0,001	<0,001	<0,001	0,060													
GRAMÍNEAS					<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,033				
SALSOLA														<0,001			
PARIETARIA															<0,001		
ARTEMISIA																<0,001	<0,001

	PLÁTANO DE SOMBRA			ABEDUL			PLANTAGO	CIPRÉS
	rPlaa1	rPlaa2	rPlaa3	rBetv1	rBetv2	rBetv4	Plal1	nCupa1
PLATANO DE SOMBRA	0,373	0,004	0,131					
ABEDUL				<0,001	<0,001	0,010		
PLANTAGO							0,070	
CIPRÉS								0,006

**TABLA 38.** Correlación entre el diagnóstico por pruebas cutáneas y el alérgeno molecular de los pólenes.

## 12. RELACIÓN ENTRE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS Y LA SINTOMATOLOGÍA.

Todas las áreas geográficas mostraron pruebas cutáneas positivas para diversas frutas, siendo las más frecuentes el melocotón, el melón, la cereza y la manzana.

	PRUEBAS CUTÁNEAS + y SINTOMAS +		
	n	%	$\chi^2$
MELOCOTÓN	105	79,5%	0
MANZANA	37	45,7%	0
CEREZA	31	32,3%	0,024
PERA	9	42,9%	0
PLÁTANO	8	42,1%	0,03
KIWI	21	51,2%	0,002
UVA	12	38,8%	0,003
MELÓN	53	49,1%	0,109
NARANJA	2	4,9%	0,603

**TABLA 39.** Relación entre pruebas cutáneas positivas y sintomatología positiva para distintas frutas en España.

\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

En esta tabla se recoge el número de pruebas cutáneas positivas que se relacionan con una sintomatología positiva. De esta manera se puede contrastar la validez del prick-test, siendo fiable y estadísticamente significativas las pruebas cutáneas realizadas con melocotón, manzana, cereza, pera, plátano, kiwi y uva ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, las pruebas cutáneas para la naranja no son estadísticamente singnificativas, pues 2 pruebas cutáneas fueron positivas y de ellas 4,9% presentó síntomas. Esto mismo ocurre en el caso del melón, donde la mitad de las pruebas cutáneas realizadas con este extracto resultan positivas y la otra mitad negativas.

	PRUEBAS CUTÁNEAS POSITIVAS											
	PRICK POSITIVO		ORAL		CUTÁNEA		DIGESTIVA		RESPIRATORIA		ANAFILAXIA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MELOCOTÓN	137	64,3%	79	57,7%	62	45,2%	20	14,6%	32	23,3%	25	18,2%
MANZANA	85	39,9%	29	34,1%	16	18,8%	11	12,9%	14	16,5%	5	5,9%
CEREZA	109	51,2%	26	23,8%	19	17,4%	10	9,2%	15	13,8%	4	3,7%
PERA	21	9,9%	8	38,0%	3	14,3%	2	9,5%	3	14,3%	0	0,0%
PLÁTANO	20	9,4%	8	40,0%	1	5,0%	2	10,0%	0	0,0%	1	5,0%
KIWI	45	21,1%	17	37,8%	11	24,4%	4	8,9%	8	17,8%	4	8,9%
UVA	32	15,0%	11	34,0%	7	21,9%	3	9,4%	6	18,7%	1	3,1%
MELÓN	113	53,1%	45	40,0%	16	14,2%	13	11,5%	15	13,3%	6	5,3%
NARANJA	41	19,2%	1	2,4%	1	2,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,4%

**TABLA 40.** Sintomatología alérgica de frutas en función de las pruebas cutáneas.

De todos estos pacientes a los que se les realizaron pruebas cutáneas, el 64% presentó un prick positivo para el melocotón, teniendo síntomas orales en un 58% de los casos, en un 45% síntomas cutáneos, en 15% presentó sintomatología digestiva, en 23% sintomatología respiratoria y en 18% anafilaxia. (Tabla 40)

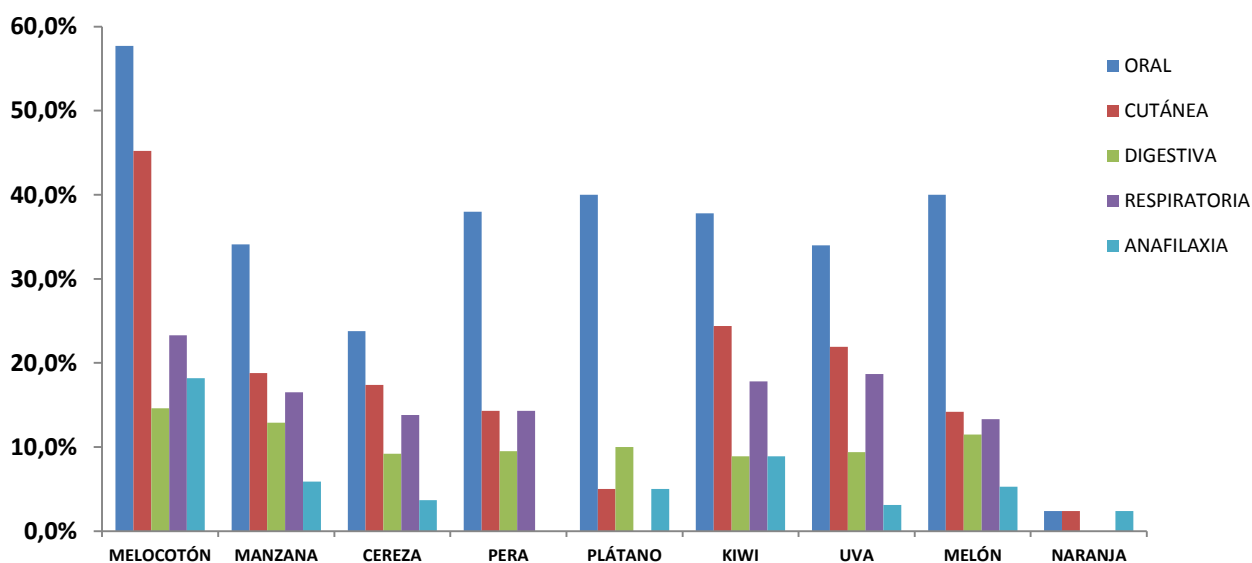
El melocotón presentó diferencias estadísticamente significativas entre la distinta sintomatología, ( $P < 0.05$ ), es decir, cuando el paciente tuvo la prueba cutánea positiva presentó sintomatología.

En el caso de la manzana, de todos los pacientes que se hicieron las pruebas cutáneas, el 40% resultaron positivas, presentando el 34% de los pacientes sintomatología oral, seguida de la cutánea, la respiratoria, la digestiva y anafilaxia. Siendo esta situación, la general en cuanto a frecuencia de sintomatología.

La sintomatología a la manzana y a la cereza presentó diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ), a excepción de la anafilaxia, es decir, cuando el paciente tuvo la prueba cutánea positiva presentó sintomatología, no ocurriendo esto en el caso de la anafilaxia. En el caso de la uva y del kiwi, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología oral, cutánea y respiratoria, no existiendo para el resto.

El 9,4% de los pacientes a los que se les hizo prick cutáneo mostraron positividad frente al plátano, presentando sintomatología oral el 40% de los mismos. Este dato es estadísticamente significativo ( $P < 0.05$ ), cuando el paciente tuvo la prueba cutánea

positiva presentó sintomatología, no ocurriendo con la sintomatología cutánea, digestiva, respiratoria ni anafilaxia.



**FIGURA 22.** Sintomatología alérgica de frutas en función de las pruebas cutáneas.

La siguiente tabla recoge el número de pruebas cutáneas positivas que se relacionan con una sintomatología positiva en la zona este de España. De esta manera se puede contrastar la validez del prick-test, siendo estadísticamente significativo en las pruebas cutáneas realizadas con melocotón, manzana, pera, kiwi y uva ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, las pruebas cutáneas para la creza, plátano, melón y naranja no fueron estadísticamente significativas.

	PRUEBAS CUTÁNEAS + y SINTOMAS + ZONA ESTE		
	n	%	$\chi^2$
MELOCOTÓN	74	93,7%	0
MANZANA	32	52,5%	0,002
CEREZA	26	43,3%	0,306
PERA	9	52,9%	0
PLÁTANO	4	50,0%	0,056
KIWI	16	69,6%	0
UVA	12	57,1%	0
MELÓN	31	47,7%	0,062
NARANJA	0	0,0%	0,391

**TABLA 41.** Relación entre pruebas cutáneas positivas y sintomatología positiva para distintas frutas en la zona este de España.

\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

La tabla 42 recoge la sintomatología alérgica de las frutas testadas en prick cutáneo a los pacientes del área este de España. Se observó un alto porcentaje de positividad en el prick cutáneo correspondiente al melocotón (76,4%), a la cereza (65,5%) y al melón (63,3%).

	PRUEBAS CUTÁNEAS POSITIVAS ZONA ESTE DE ESPAÑA											
	PRICK POSITIVO		ORAL		CUTÁNEA		DIGESTIVA		RESPIRATORIA		ANAFILAXIA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MELOCOTÓN	84	76,4%	65	77,4%	46	54,8%	18	21,4%	31	36,9%	11	13,0%
MANZANA	65	59,1%	25	38,5%	15	23,1%	10	15,4%	14	21,5%	5	7,7%
CEREZA	72	65,5%	21	29,2%	16	22,2%	9	12,5%	14	19,4%	3	4,2%
PERA	17	15,5%	8	47,1%	3	17,6%	2	11,8%	3	17,6%	0	0,0%
PLÁTANO	9	8,2%	4	44,4%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%
KIWI	27	24,5%	14	51,9%	10	37,0%	4	14,8%	8	29,6%	3	11,1%
UVA	22	20,0%	11	50,0%	7	31,8%	3	13,6%	6	27,3%	1	4,5%
MELÓN	70	63,6%	28	40,0%	11	15,7%	9	12,9%	13	18,6%	3	4,3%

**TABLA 42.** Sintomatología alérgica de frutas en función de las pruebas cutáneas en la zona este de España.

En cuanto a la sintomatología oral, el 75% de los pacientes que presentó un prick positivo al melocotón desarrolló síntomas orales, resultando este dato estadísticamente significativo. El 21% de los pacientes cuyo prick cutáneo resultó positivo para melocotón, desarrolló síntomas digestivos, el 37% síntomas respiratorios y el 13% anafilaxia.

El kiwi y la uva presentaron porcentajes altos en cuanto a sintomatología oral (52% y 50% respectivamente) y sintomatología cutánea (37% y 32%) teniendo significación estadística en toda la sintomatología a excepción de la anafilaxia.



### 13. CORRELACIÓN ENTRE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS Y EL DIAGNÓSTICO.

En la siguiente tabla se han contrastado los datos de las pruebas cutáneas realizadas con los extractos de frutas frente a los diagnósticos positivos de alergia a frutas. Se observó la relación positiva entre todos los prick cutáneos y el diagnóstico clínico a excepción del melón y la naranja.

Existió una significación estadística para el melocotón, la manzana, la cereza, el plátano, el kiwi y la uva ( $P < 0.05$ ), es decir, cuando el paciente tuvo la prueba cutánea positiva presentó un diagnóstico positivo.

	DIAGNÓSTICO POSITIVO		
	n	%	$\chi^2$
PRICK MELOCOTÓN	119	86,9%	0
PRICK MANZANA	31	36,5%	0,001
PRICK CEREZA	28	25,7%	0,019
PRICK PERA	8	38,1%	0,001
PRICK PLÁTANO	10	50,0%	0,021
PRICK KIWI	17	37,8%	0,042
PRICK UVA	9	28,1%	0,01
PRICK MELÓN	48	42,5%	0,127
PRICK NARANJA	5	12,50%	0,376

**TABLA 43.** Correlación entre el prick cutáneo y el diagnóstico a frutas en España.

*\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )*

En la tabla 44 se observa la relación existente entre las pruebas cutáneas realizadas a los pacientes de la zona este de España y su diagnóstico clínico.

La significación estadística en algunas frutas muestra la diferencia existente entre la zona este y el resto de España. Esto sucede para el melocotón, la manzana, la pera y el melón ( $p < 0.05$ ).

	DIAGNÓSTICO POSITIVO ZONA ESTE		
	n	%	$\chi^2$
PRICK MELOCOTÓN	77	91,7%	0
PRICK MANZANA	24	36,9%	0,004
PRICK CEREZA	18	25,0%	0,534
PRICK PERA	6	35,3%	0
PRICK PLÁTANO	3	33,3%	0,593
PRICK KIWI	11	40,7%	0,1
PRICK UVA	7	31,8%	0,069
PRICK MELÓN	24	34,3%	0,027
PRICK NARANJA	1	4,80%	0,887

**TABLA 44.** Correlación entre el prick cutáneo y el diagnóstico a frutas en la zona este España.

\*Las casillas sombreadas en verde expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

- **REACTIVIDAD CRUZADA DE LA SITOMATOLOGÍA CON OTROS COMPONENTES MOLECULARES.**

Se compararon algunos alérgenos moleculares para ver la posible reactividad cruzada, por ejemplo el de las gramíneas como el Phl p 4, Phl p 5 y Phl p 7. Observamos que la sintomatología mayoritaria se dio con el Phl p 4 para pacientes diagnosticados de alergia al melocotón y la manzana, resultando en este cruce una sintomatología oral del 48% para el melocotón. Este cruce resultó significativo estadísticamente para Phl p 4 y la sintomatología respiratoria tanto del kiwi como del melocotón ( $p < 0.05$ ).

En cuanto al alérgeno molecular de la avellana, Cor a 8, comparado con la sintomatología registrada al melocotón, kiwi, melón, albaricoque y manzana, se observó que estos síntomas fueron mayoritarios para el melocotón, con un 60% de pacientes con síntomas orales y un 45% cutáneos. El mayor número de anafilaxias se observó con el melocotón y el melón, en un 13% y 7% respectivamente.

Cuando se analizó el alérgeno molecular de la nuez, Jug r 3, se observó que la reacción cruzada con el melocotón fue la más prevalente, causando un 50% de sintomatología cutánea y 17% de anafilaxias.

Cruzamos dos alérgenos moleculares del olivo, Ole e 7 y Ole e 9 y se obtuvo respuesta en cuanto a la sintomatología oral y cutánea con el melocotón, 33% y 34% respectivamente para el Ole e 9. Este componente molecular tuvo respuesta para la anafilaxia con el melocotón (24%), para síntomas orales con el kiwi (27%) y con el melón (45%). El Ole e 7 se asoció con el 37% de los síntomas cutáneos del melocotón y con el 18% de la anafilaxia, siendo este último dato estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ).

Los alérgenos moleculares del plátano de sombra Pla a 2 y Pla a 3 presentaron distinta respuesta cuando se enfrentaron con la sintomatología clínica del melón, melocotón, manzana, kiwi y albaricoque. El Pla a 3 tuvo reacción cruzada con el melocotón, la manzana y el albaricoque, mientras que el Pla a 2 la tuvo con el melón y el kiwi. Para ambos alérgenos moleculares, la anafilaxia fue el síntoma con una incidencia más alta, aunque el Pla a 2 presentó diferencias estadísticamente significativas con la sintomatología oral, cutánea y respiratoria del melocotón ( $p < 0.05$ ).

El alérgeno del abedul, Bet v 1, no demostró clínica en los pacientes muestreados en la zona este de España, enfrentando este alérgeno molecular a las frutas más alergénicas en esta zona. Mientras, la artemisia, Art v 3, presentó una reactividad alta al enfrentarse a la sintomatología de la manzana, con un 50% para la sintomatología oral, cutánea, digestiva y respiratoria, y más del 60% para la anafilaxia. Esto mismo sucede para el melocotón, kiwi, melón y el albaricoque.

Por otro lado, se estudió la importancia relativa de los alérgenos moleculares del cacahuete, Ara h 6 y Ara h 9, con respecto a la sintomatología que producían, y se observó que el alérgeno principal, Ara h 6, no fue el responsable de la sintomatología, y sí lo fue el Ara h 9 dando reacción cruzada cuando se enfrentó a la sintomatología de la manzana, dando resultados positivos para síntomas cutáneos, digestivos y respiratorios. El Ara h 9 originó el 50% de toda la sintomatología del melocotón y del albaricoque a excepción de la anafilaxia, ocasionando unos valores destacados de sintomatología respiratoria y anafilaxia con el kiwi.

En cuanto a Cup a 1, alérgeno molecular del ciprés, y respecto a la sintomatología observada con melocotón, melón, manzana, albaricoque y kiwi, se advirtió sintomatología positiva en todos los casos, siendo el kiwi el causante de un 60% de las reacciones

anafilácticas. Los síntomas respiratorios y los orales fueron mayores con el kiwi (36% y 33% respectivamente). El melocotón enfrentado al Cup a 1 presentó un 40% de anafilaxia, mientras que la sintomatología digestiva fue mayor con el albricoque (39%).

#### 14. POLISENSIBILIZACIONES

El término polisensibilizado designa a aquellos individuos que presentan sensibilización a múltiples alérgenos. El 86,4% de la totalidad de la muestra estudiada resultó ser sensible a más una fruta. La media de sensibilizaciones a frutas fue de 3,7.

No se registraron pacientes no sensibilizados a frutas porque este fue el criterio principal de inclusión en este estudio (tabla 45). De los 184 pacientes que presentaron sensibilizaciones a frutas, el 10,8% lo fue para una fruta, el 25,4% de los pacientes mostraron sensibilización a dos o tres frutas, y 107 pacientes (50%) resultaron ser sensibles a más de tres frutas.

	SENSIBILIZACIÓN FRUTAS	
	MUESTRA POSITIVA	%
No sensibilizados	0	0,0
Monosensibilizados	23	10,8
Sensibilizados a 2-3	54	25,4
Polisensibilizados >3	107	50,2
<b>N TOTAL</b>	<b>184</b>	<b>86,40%</b>

**TABLA 45.** Número de sensibilizaciones a frutas de la totalidad de la muestra estudiada.

La sensibilización en el caso de los pólenes siguió un patrón de comportamiento similar a las frutas, (tabla 46). El 76% de los pacientes estudiados presentaron sensibilidad a uno o más pólenes, mientras que 48 pacientes, que supusieron el 22,5% de la muestra, no mostró ninguna sensibilización. De los 162 pacientes reclutados con alguna sensibilización a pólenes, el 16% lo fue a uno sólo, el 14,6% a dos o tres pólenes, y 97

pacientes, 45,5% de la totalidad de la muestra, resultaron ser sensibles a más de tres pólenes. La media de sensibilizaciones a polen fue de 3,6.

	SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	
	MUESTRA POSITIVA	%
No sensibilizados	48	22,5
Monosensibilizados	34	16,0
Sensibilizados a 2-3	31	14,6
Polisensibilizados >3	97	45,5
<b>N TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>98,60%</b>

**TABLA 46.** Número de sensibilizaciones a pólenes de la totalidad de la muestra.

En la siguiente tabla se recoge la sensibilización de los pacientes de la zona este de España a distintos pólenes y frutas. Se observa como en el caso de los pólenes predomina más el número de pacientes sensibilizados a más de un polen, por lo que la monosensibilización no es lo frecuente, ocurriendo lo mismo en el caso de las frutas.

	SENSIBILIZACIÓN FRUTAS Y PÓLENES ZONA ESTE			
	SENSIBILIZACIÓN FRUTAS		SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	
	MUESTRA POSITIVA	%	MUESTRA POSITIVA	%
No sensibilizados	0	0,0	36	32,7
Monosensibilizados	9	8,2	27	24,5
Sensibilizados a 2-3	28	25,5	15	13,6
Polisensibilizados >3	51	46,4	32	29,1
<b>N TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>80,00%</b>	<b>110</b>	<b>100,00%</b>

**TABLA 47.** Número de sensibilizaciones a frutas y pólenes de los pacientes de la zona este de España

El análisis estadístico mostró que el número de sensibilizaciones a frutas en el área Este (3,51) no era diferente significativamente del resto de España (3,87). En cambio las sensibilizaciones a pólenes en la zona Este (2,05) fueron significativamente ( $P=0,00$ ) inferiores al resto de España (4,95).

#### 14.1 PACIENTES ALÉRGICOS A FRUTAS CON SENSIBILIZACIÓN A PÓLENES

Las pruebas cutáneas para frutas se realizaron a 210 pacientes del total de la muestra a estudio, clasificándolos en cuatro grupos en función de la sensibilización a frutas. De esta manera tuvimos pacientes no sensibilizados, pacientes monosensibilizados, pacientes sensibilizados a dos o tres frutas y pacientes sensibilizados a más de tres frutas. De todos estos pacientes vimos si además de ser alérgicos a frutas o no, presentaban sensibilidad a los pólenes más frecuentes.

Un gran número de pacientes alérgicos a alimentos presentó sensibilización a diversos pólenes. El mayor porcentaje de sensibilización a distintos pólenes se observó en los pacientes sensibilizados a dos o tres alimentos. Los pólenes cuyos porcentajes fueron más elevados en este grupo fueron la *Salsola spp.*, el *Chenopodium spp.*, todos los marcadores moleculares de las gramíneas a excepción de rPhl p 11, rPhlp5 y rPhlp6, el ciprés, el Cedro del Japón, el plátano de sombra a excepción de rPlaa1, la *Parietaria spp.*, el olivo el rBetv2 de abedul y nArtv1 de la *Artemisia spp.* También mencionar que el nOle e 1 del olivo (67,1%) y rPhl p 1 de las gramíneas (45,1%) fueron los pólenes dominantes en los pacientes con polisensibilización a alimentos. Resultando el Bet v 2, el Phl p 12 y Sal k 1 estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

#### 14.2 PACIENTES ALÉRGICOS A PÓLENES CON SENSIBILIZACIÓN A PÓLENES

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron pruebas diagnósticas, posibilitando la clasificación de estos pacientes los grupos diferenciados anteriormente citados. En este caso los alérgenos moleculares causantes de una mayor sensibilización alérgica fueron el nOle e 1 del olivo (45,9%), el rPhl p 1 de las gramíneas (35,6%), el nArt v 3, alérgeno minoritario de la artemisia (32,5%), y el nCup a 1 del ciprés (30,8%).

Un gran número de pacientes polisensibilizados a diversos pólenes presentaron sensibilización estadísticamente significativa con el nOle e 1 y nOle e 7 ( $p < 0,05$ ). Los pacientes polisensibilizados a más de tres pólenes tenían valores altos en los alérgenos nCyn d 1, rPhl p 1, nPhl p 4 y nPhl p 5 de las gramíneas, en el ciprés, la salsola, el rPla a 3 del plátano de sombra, el nArt v 3 de la artemisia y el rBetv2 del abedul.

La significación estadística se contrastó en el caso de todos los alérgenos moleculares de las gramíneas a excepción de rPhl p 11, para el *Chenopodium* spp., el ciprés, para todos los alérgenos moleculares del olivo a excepción del nOle e 2, al Plaa2 del plátano de sombra y para el rBet v 2 del abedul, ( $p < 0,05$ ).



## 15. PRINCIPALES RESULTADOS DEL TRABAJO

Contestando a los objetivos principales de este trabajo, resumo los resultados más importantes en el presente apartado:

### 1. *Establecer el perfil clínico e inmunológico de pacientes alérgicos a frutas.*

El **perfil demográfico** de los pacientes de la zona este analizados en este estudio, resultaron ser mujeres de 31 años y trabajadoras del sector servicios. En su mayoría describen antecedentes familiares y personales de rinitis y presentan un tratamiento previo de inmunoterapia (*Olea spp.* y ácaros). Este perfil no fue diferente del resto de las regiones estudiadas. (Tablas 8-11).

El **perfil clínico** se caracterizó por mostrar, en todas las áreas geográficas, síntomas orales de manera más frecuente, seguido de síntomas cutáneos. En tercer lugar los síntomas respiratorios, y en menor proporción los síntomas digestivos y la anafilaxia. En la zona este de España la sintomatología fue similar y no evidenció diferencias significativas. (Tablas 13-16).

El cuestionario de calidad de vida de los pacientes alérgicos a frutas concluyó que los pacientes “deben evitar muchos alimentos” y que la alergia alimentaria que poseen afecta “algo en su vida social”. Preocupándoles en mayor medida su salud debido a la alergia alimentaria que padecen, y al hecho de sufrir una nueva reacción alérgica. Otorgan menor importancia lo referente a comer menos cosas, leer etiquetas o tener que explicar a las personas de su entorno a qué es alérgico. No existiendo diferencias entre las zonas geográficas estudiadas.

La zona este de España mostró de forma significativa ( $p < 0.05$ ) mayor sintomatología clínica para los 5 primeras frutas; melocotón, manzana, kiwi, albaricoque y cereza con respecto al resto de España. No ocurriendo para el caso del melón. (Tabla 12 y 15)

El **perfil inmunológico** de los pacientes alérgicos a frutas en la región Este de España se caracterizó por presentar una mayor positividad en el estudio de componentes moleculares para el Pru p 3 y para el Act d 1, resultando estos datos estadísticamente significativos con respecto al resto de España ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, en las otras zonas de



España analizadas, fue positivo el Mal d 1, el Act d 1 y el Pru p 1, no mostrando significación estadística frente a la zona este de España. (Tablas 20 y 21)

## **2. Comparar el perfil clínico y de sensibilización a alérgenos de frutas entre la región este de España y otras regiones españolas.**

El perfil clínico de los pacientes alérgicos a frutas en la región este de España se caracterizó por presentar una mayor prevalencia de sintomatología clínica con el melocotón, el melón, el albaricoque, la manzana, la cereza y el kiwi. Sin embargo, en el resto de España, cambió el orden de aparición de síntomas, quedando el melocotón como principal fruta causante de sintomatología alérgica, seguido del melón, la manzana, la cereza, el kiwi y el albaricoque. (Figuras 9-14) (Tablas 12- 16)

La sintomatología oral fue la más prevalente en las frutas analizadas, presentándose en todos los pacientes diagnosticados de alergia a frutas. Los síntomas cutáneos fueron más acusados en el caso del melocotón y la manzana, mientras que la anafilaxia se presentó mayoritariamente con el melocotón, la manzana, el kiwi y el melón. (Figura 10).

Los pacientes alérgicos mostraron una media de 3,6 sensibilizaciones a pólenes estudiados. Estos resultados fueron significativamente más elevados en el resto de España (5,0) que en la zona este (2,3).

## **3. Comparar el perfil de componentes moleculares de las alergias alimentarias a frutas más frecuentes entre la región este de España y otras regiones españolas.**

El alérgeno mayoritario del melocotón, Pru p 3, fue el responsable de la mayor sintomatología alérgica en la población estudiada (Tablas 20,30,33), presentando una frecuencia superior en la zona este de España con respecto al resto de áreas geográficas analizadas (Figura 20). Este patrón se mantiene con el alérgeno molecular del kiwi, Act d2, con una prevalencia superior en la zona mediterránea. Resultando estos datos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

Contestando a los objetivos secundarios del presente trabajo, los resumo a continuación:

**1. Establecer el panel de pruebas cutáneas óptimo en la sospecha de alergias a alimentos de origen vegetal.**

De todos los pacientes a los que se les realizaron pruebas cutáneas, el 64% presentó un prick positivo para el melocotón, la fruta causante de una mayor sintomatología en la población estudiada. Se presentaron síntomas orales en un 58% de los casos, en un 45% síntomas cutáneos, en 15% presentó sintomatología digestiva, en 23% sintomatología respiratoria y en 18% anafilaxia. (Tabla 40,42)

Tras estos resultados se sugiere la modificación/ampliación del panel de pruebas cutáneas para los pacientes con sospecha de alergia al melocotón, pues los alérgenos más frecuentemente implicados en las polisensibilizaciones fueron el Pru p 3, el Jug r 3, el nAra h 9 y el rCor a 8. Por lo que cuando se sospeche de una polisensibilización habrá que testar estos componentes moleculares.

Al paciente del que se sospeche alergia al melón, se deberá realizar las pruebas cutáneas para el látex, el plátano oriental, el plántago, las gramíneas y la palmera, por resultar estadísticamente significativo en nuestro estudio. Completando dicho estudio con la polcalcina Bet v 4 y la profilina Bet v 2 (Tabla 29,31)

En el caso que exista sospecha de alergia al albaricoque se deberá realizar la prueba cutánea con el plántago y el estudio molecular del Pru p 3. En el caso que el diagnóstico sea a la manzana, se deberá complementar el estudio con los alérgenos moleculares de la polcalcina, Bet v 4 y Phl p 7.

Procedimiento Diagnóstico		SOSPECHA DE ALERGIA			
		Melocotón	Manzana	Melón	Albaricoque
Extracto	Melocotón	X			
	Manzana		X		
	Albaricoque				X
	Melón			X	
	Plántago			X	X
	Palmera	X		X	
	Gramíneas			X	
	Plátano oriental			X	
	Latex			X	
Componentes	Pru p 3	X	X		X
	Bet v 2			X	
	Jug r 3	X			
	Cor a 8	X			
	Phl p 7		X		
	Bet v 4		X	X	

**TABLA 55.** Panel de pruebas cutáneas óptimo en la sospecha de alergias a alimentos de origen vegetal.

**2. Analizar la reactividad cruzada entre componentes moleculares y alergia a frutas.**

Reactividad cruzada con otras frutas. Sólo observamos reactividad cruzada entre frutas en la fresquilla, la paraguaya y el níspero mostraron correlación significativa ( $p < 0,05$ ) entre ellas. De forma que los pacientes mostraron ausencia de sintomatología clínica en la paraguaya, no mostraron sintomatología ni al níspero, ni a la fresquilla.

Reactividad cruzada con otros alimentos. Se observó principalmente reactividad cruzada con frutos secos, de manera que avellana, nuez, cacahuete y almendra mostraron de forma significativa sensibilización a Pru p 3.

El análisis de la reactividad de los componentes alérgicos con la sintomatología mostró que Phl p 4 está más elevado en los pacientes alérgicos a Melocotón y manzana, y de forma significativa a los pacientes que presentan clínica respiratoria del kiwi y melocotón.

El Cor a 8 se expresa en mayor cantidad en los pacientes con clínica a melocotón y melon. Así Ole e 7 se expresó en mayor medida en melocotón y de forma significativa para la clínica de anafilaxia.

### **3. Determinar los componentes moleculares implicados en la polisensibilizaciones de alérgenos de frutas.**

Los pacientes alérgicos a frutas mayoritariamente están sensibilizados a más de un pólen (3,6) por lo que la monosensibilización no es lo frecuente. Respecto a la sensibilización a frutas también se observa un número similar polisensibilizaciones (3,7).

Al comparar la zona este de España con el resto de zonas analizadas se vió que existen diferencias estadísticamente significativas para el caso de la sensibilización a pólenes, no ocurriendo para los alimentos. (Tablas 45-47)

El número de sensibilizaciones fue de 3 por paciente, siendo más frecuente la sensibilización a más de un alimento (76%), y en la mayoría a más de tres (50%). Los alérgenos más implicados fueron el Pru p 3 del melocotón (51,7%), el Jug r 3 de la nuez (34,2%), el nAra h 9 del cacahuete (34,5%) y el rCor a 8 de la avellana (33,7%).

En el caso de los pólenes, la media de sensibilizaciones fueron más de tres, resultando diferencias significativas para Bet v 2, Sal k 1 y Phl p 12. Los pólenes causantes de un mayor número de sensibilizaciones fueron la *Salsola spp.*, el *Chenopodium spp.*, todos los marcadores moleculares de las gramíneas a excepción de rPhl p 11, rPhlp5 y rPhlp6, el ciprés, el Cedro del Japón, el plátano de sombra a excepción de rPlaa1, la *Parietaria spp.*, el olivo el rBetv2 de abedul y nArtv1 de la *Artemisia spp.* (Tabla 51)



## V. DISCUSIÓN

---



## **1. DISCUSIÓN METODOLÓGICA**

### **1.1 TIPO DE ESTUDIO**

El tipo de estudio planteado es el adecuado para observar transversalmente la sensibilización y reactividad cruzada en sujetos alérgicos a frutas, con el objetivo de demostrar el perfil clínico e inmunológico de la zona este de España y compararlo con un grupo de pacientes de otras áreas.

Este estudio se centró en la zona este de España en los que se incluyó el hospital de Elche y de Alicante, haciendo posteriormente una comparativa con hospitales de la zona insular, sur y centro de España, resultando un estudio multicéntrico.

### **1.2 SUJETOS**

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva conforme acudían a la consulta del Servicio de Alergia de los hospitales de Alicante, Elche, Fuenlabrada, Canarias, Málaga y Madrid, con una sintomatología coincidente con alergia a alguna fruta.

Pudo haber una limitación en el estudio con respecto al tamaño muestral pues desde los hospitales se facilitó una muestra inicial de 308 pacientes, que después de todos los estudios se acortó a 213, pero se desconoce cuántos pacientes fueron excluidos del ensayo por no cumplir requisitos de inclusión en los hospitales de las distintas áreas. Aun así, el número de pacientes con los que seguimos el estudio (213) es representativo en la zona este de España (110 pacientes), según el análisis del tamaño muestral previamente realizado (108).

Se clasificó la muestra en cuatro grupos dependiendo la zona geográfica en la que se encontrase el hospital, teniendo como zona este el Hospital General Universitario de Elche y el Hospital General Universitario de Alicante; como zona centro se agruparon a los pacientes pertenecientes al Hospital Universitario Infanta Leonor y el Hospital Universitario de Fuenlabrada; en la zona sur quedó el Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga y en la zona insular el Hospital Universitario de Canarias.

Aunque para los contrastes estadísticos se compararon todos los pacientes de la zona este frente a los pacientes del resto de España.

### **1.3 INTERVENCIONES SOBRE LA MUESTRA**

El procedimiento estandarizado para obtener la máxima información de los pacientes en la consulta de alergia permitió disminuir la pérdida de información del paciente y aumentar la eficiencia diagnóstica. Aunque a veces fue necesario citar al paciente para otro día, interviniendo en el proceso más personal y retrasando el proceso diagnóstico. Pero se intentó reducir al máximo el tiempo de estudio con una fuerte implicación del personal de enfermería que agilizó al máximo las pruebas complementarias.

Respecto a cada una de las exploraciones realizadas:

- Anamnesis: El primer paso en el abordaje diagnóstico es la realización de una exhaustiva historia clínica, que orientará las pruebas cutáneas y serológicas que se vayan a realizar. Esta se realizó mediante una entrevista de forma normalizada para que fuera lo más homogénea posible.

Existen dos sesgos conocidos sobre este método que podrían interferir en la obtención de datos. El sesgo de memoria de los pacientes, debido a las diferencias en el recuerdo de hechos o experiencias previas. Y el sesgo del entrevistador, debido a la recogida selectiva de datos consciente o inconscientemente. En nuestro caso, al ser habitual la alimentación el efecto memoria es menor y los cuestionarios permitieron no olvidar nada importante.

-Pruebas cutáneas: estas pruebas fueron realizadas por personal experimentado de manera protocolizada y con extractos estandarizados, pero no se pudo evitar las limitaciones de la prueba, la toma de antihistamínicos fue criterio de rechazo para invalidar dicha prueba, pero otros factores como la estación primaveral, enfermedades concomitantes no conocidas o mala técnica, no pudieron ser valorados el efecto que ocasionaron sobre las pruebas. En general existió un alto grado de concordancia entre las pruebas cutáneas y los métodos *in vitro* siendo más sensibles pero menos específicas. Aunque en el



caso de la alergia a frutas la aplicación de esta metodología tiene limitaciones importantes mostrando menor eficacia diagnóstica debido a la inestabilidad de los alérgenos de las frutas y a su importante reactividad cruzada con otros alimentos y ciertos pólenes<sup>69,86</sup>. Por ello, realizamos el estudio de componentes alergénicos mediante la técnica ISAC, para minimizar esta limitación y conocer la reactividad cruzada entre frutas.

- Extractos comerciales: Las pruebas cutáneas tienen una baja eficacia diagnóstica porque, en general, se emplean extractos de baja calidad, debido a la inestabilidad de los alérgenos vegetales, a la escasa caracterización por métodos inmunoquímicos y a la falta de estandarización. La mayoría de los alérgenos de frutas son muy sensibles a la temperatura y pH, y pierden su alergenicidad con el almacenamiento y durante los procesos habituales de extracción<sup>23</sup>. Esto conduce a una rápida degradación y pérdida de la actividad biológica, produciendo resultados falsamente negativos<sup>31</sup>. Esto se puede mejorar utilizando alérgenos naturales purificados, alérgenos recombinantes purificados, o ambos<sup>86</sup>. Otra opción para subsanar este inconveniente es utilizar la técnica de prick-prick<sup>57</sup>, es de realización simple, reproducible y fiable, y tiene una rentabilidad diagnóstica superior a la de extractos comerciales<sup>136</sup>.

Sus principales inconvenientes son la imposibilidad para la estandarización, y la dependencia de la disponibilidad de fruta, lo que supone una notable limitación en el caso de las frutas estacionales. En estos casos se utilizaron varios extractos comerciales testados en un estudio previo realizado<sup>129</sup>.

En nuestro caso, los extractos que se utilizaron estaban contrastados y de concentración validada. Existiendo una correlación entre las pruebas cutáneas, la clínica del paciente y los resultados del análisis de componentes moleculares. Todo esto hace que en cómputo general las pruebas cutáneas sean un complemento al diagnóstico, no siendo fiables por sí solas.

- Provocación oral: Debido a las limitaciones de sensibilidad diagnóstica para el diagnóstico definitivo se podría haber recurrido a las técnicas de provocación, que representa la prueba concluyente para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, la aplicación de esta metodología es difícil en el síndrome de alergia oral por frutas por necesitarse el contacto directo con el alimento, que debe ser fresco en la mucosa orofaríngea. Además esta técnica es compleja, requiere gran número de personal sanitario y consume mucho tiempo, lo que limita su uso en la práctica clínica habitual. Aunque es de destacar que en nuestros pacientes no fue necesario realizar ninguna provocación oral para confirmar el diagnóstico de los pacientes porque presentaron pruebas diagnósticas positivas, reacciones graves o en reacciones no graves pero repetidas y recientes con un único alimento, como se señalan en otros estudios<sup>45</sup>.
- IgE Total e IgE Específica: La determinación de la IgE total se realizó de manera cuantitativa con ImmunoCAP Total IgE en muestras de suero y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Hoy en día, la información que aporta al diagnóstico la determinación de IgE es limitada por su falta de especificidad. Estos datos se analizaron en el 48% de la muestra resultando positivos en 41% de los pacientes. El método utilizado para la determinación de la IgE específica es un método contrastado, pero presenta la limitación de no utilizar alérgenos específicos sino de utilizar extractos alérgenos de pólenes o alimentos.
- ImmunoCAP ISAC (Phadia): Esta técnica es un inmunoensayo de fase sólida donde los componentes alérgenos están inmovilizados de manera covalente al sustrato sólido, en un formato de microarray. La fluorescencia se mide con un escáner láser y los resultados se evalúan utilizando el software Microarray Image Analysis (MIA). Los valores superiores a 0.34 kU/l se consideraron positivos. En los últimos pacientes hubo una mejora en la calidad del diagnóstico, pues se realizó un cambio en el panel ISAC, pasando de 73 alérgenos principales a 103 alérgenos, no interfiriendo en la fiabilidad del microarrays<sup>40</sup>. Se eliminaron del panel antiguo los siguientes alérgenos moleculares; rPhlp2, rGad c1, rPen a1, nPen i1, nPen m1, rDer p10, nBla g7,

rAni s3, nBos d6, nFel d2, nCan f3 y nEqu c3. Mientras que se añadieron los alérgenos nCyn d1, rPhl p1, rPhl p2, nPhl p4, rPhl p5, rPhl p6, rPhl p11, rCor a10101, nOle e1, rPla a1, nPla a2, rPar j2, rApi 9 1, rAna 02, r8er e1, nGly m5, nApi m4, rBla g1, nBla g7 y rAni s3.

- Encuestas de calidad de vida: Se les facilitó a todos los pacientes del estudio un cuestionario validado y específico, (EuroPrevall) donde se demostró el impacto de la alergia a alimentos sobre la calidad de vida de los pacientes, en el cual debían contestar preguntas subjetivas sobre la molestia ocasionada en distintas circunstancias por la condición de ser alérgico a alimentos. Se facilitaron distintos cuestionarios en función de la edad, mayores de 6 años EuroPrevall niños, 12-17 años adolescentes y mayores de 18 años, adultos. Se repartió un cuestionario de calidad de vida por paciente, aunque en el análisis e interpretación de los mismos no están todos, esto es debido al sesgo de memoria que presentaron los pacientes.

## 2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con el trabajo realizado en esta tesis se ha pretendido fundamentalmente estudiar el perfil de sensibilización clínico e inmunológico, y así cómo el patrón molecular de las frutas más prevalentes en la zona este de España comparándolas con otras áreas geográficas españolas.

Para ello, se emplearon rigurosos criterios de inclusión, los cuales comprendían a pacientes mayores de 6 años con clínica repetida, al menos dos episodios de alergia a frutas, tanto SAO como urticaria, anafilaxia y otras. Pacientes que habiendo tenido un episodio, presentasen un test cutáneo positivo o provocación positiva a la fruta referida y firmasen el consentimiento informado. Los criterios de exclusión se centraron en no seleccionar pacientes con enfermedades concomitantes y embarazadas que pudiesen alterar las conclusiones del estudio. Pacientes a los que por enfermedad de la piel, toma de medicamentos u otras condiciones, no se les pudiese realizar pruebas cutáneas o extracción de sangre para los estudios *in vitro* o test de provocación.

## 2.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

### 2.1.1 EDAD

En referencia a la edad, clasificamos a los pacientes en función de la zona geográfica y no por su hospital de referencia, teniendo una edad media de 30 años. Estos datos abarcan desde un niño de nueve años de edad, hasta un una persona más mayor de 68 años, teniendo el núcleo poblacional joven. ¿Esto significa que la alergia a frutas es una enfermedad que afecta a la población joven? ¿Está surgiendo ahora?

### 2.1.2 SEXO

En cuanto a la distribución por sexos, predominaron significativamente las mujeres en todas las áreas geográficas estudiadas, resultando más sugerente el 81,5% de la zona insular, como sucede en otros estudios observacionales<sup>4,7</sup>.

### 2.1.3 OCUPACIÓN

Esta información no fue recogida de todos los pacientes teniendo un importante sesgo de información. De los pacientes estudiados, 134 contestaron a esta pregunta, existiendo una mayoría de pacientes que trabajaban en oficinas y en servicios, como ocurre en el ámbito nacional.

En la zona este de España, la ocupación principal de los pacientes alérgicos a frutas encuestados fue personal de oficina seguido del sector servicios.

## 2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### 2.2.1 *Antecedentes personales y familiares*

Respecto a los antecedentes personales se observó que siguen el mismo patrón que los antecedentes familiares, prevaleciendo en un 58% la rinitis alérgica. La frecuente asociación con otros trastornos, especialmente con la conjuntivitis (65%) y el asma (37%) es muy significativa, conduciendo a un uso importante de los recursos de la asistencia sanitaria y afectando a la calidad de vida de las personas que padecen alergia<sup>65,78</sup>.

Los antecedentes familiares de atopia fueron elevados, alcanzando un 80% en el caso de la rinitis alérgica, un 39% en cuanto al asma y un 22% en la dermatitis atópica, sólo presentando diferencias estadísticamente significativas para el asma en las distintas zonas geográficas. Varios trabajos demostraron la importancia de antecedentes familiares de atopia en la rinitis y asma alérgico, pero en este estudio no disponemos de grupo control, por lo que no podemos corroborarlo. Dicho esto, en relación a la sintomatología que presentan los pacientes, se observa que la rinitis alérgica es la causa principal de las consultas en los pacientes tratados por primera vez en el Servicio de Alergia (55%)<sup>65</sup>.

### 2.2.2 Inmunoterapia

La inmunoterapia específica (SIT) consistió en la administración, por vía subcutánea o por vía sublingual, de un extracto del alérgeno responsable de los síntomas clínicos para inducir tolerancia y reducir la reactividad (es decir, los síntomas) del propio alérgeno. De los pacientes alérgicos a frutas seleccionados en nuestro estudio, el 33% recibió un tratamiento previo con SIT, resultando este dato superior en la región mediterránea (35.5%).

### 2.2.3 Alergia al Latex

En este estudio comprobamos que de los 22 pacientes que tenían diagnóstico al látex (10%), sólo 2 mostraron positividad al componente molecular Hev b 8 (0,9%), presentando el resto reactividad cruzada con el melón. Estos datos son similares al de otros trabajos<sup>11</sup>.

## 2. 3. PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES

La alergia alimentaria afecta al 1-3% de la población general, resultando este porcentaje más elevado llegando al 7% de la población adulta en España<sup>81</sup>. En los alimentos suele haber uno o varios alérgenos mayoritarios y otros alérgenos minoritarios, considerados así según que sean, respectivamente, alérgenos a los cuales responde inmunitariamente la mayoría de los pacientes sensibilizados al alimento en cuestión o alérgenos a los que sólo responden algunos pocos individuos.

Los alimentos más frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas en España son las frutas (33%), siendo los pertenecientes a la familia de las Rosaceae los causantes del mayor número de reacciones<sup>49</sup>, seguidas de frutos secos (26%), marisco (22%), huevo (16%), leche (14%) y pescado (10%). Leche y huevo son los alimentos más alergénicos en menores de 5 años, mientras que frutas y frutos secos lo son en los pacientes mayores de esa edad<sup>81</sup>.

El melocotón fué la fruta más importante en este ensayo causando sintomatología clínica en el 68% de los pacientes del estudio, resultando este dato significativamente superior en la zona este de España (86%). La proteína de transferencia de lípidos del melocotón, el Pru p3, ha sido descrita como el alérgeno principal responsable de reactividades cruzadas con otros alimentos, polen y la gravedad de los síntomas clínicos, relacionándose con la alergia a los alimentos en el área mediterránea. Sin embargo, la participación de otros componentes alergénicos no se puede descartar. Los LTPs se han descrito como alérgeno alimentario en varias frutas, como manzana, cereza, kiwi y plátano, y también en polen<sup>138</sup>. Esta fruta es la causante de una mayor sintomatología clínica tanto oral, cutánea, digestiva, respiratoria y de anafilaxia en pacientes alérgicos a frutas.

El melón es el segundo alimento más importante relacionado con la alergia a frutas en España<sup>49,159</sup> al igual que sucede en el presente estudio, presentando una sintomatología clínica del 42% cuando se analizan todas las áreas geográficas estudiadas y de 41% sólo en la zona este de España. El alérgeno molecular del melón, Cuc m 2, fue identificado y caracterizado como un alérgeno importante en más del 70% de los pacientes alérgicos al melón<sup>118</sup>. Esto supone una limitación en nuestro estudio, por no disponer de un método de medida para este alérgeno molecular. En la región central de España, la alergia a melón se asocia con frecuencia a la sensibilización a varios pólenes, sobre todo al polen de las malezas<sup>19,141</sup>. La reactividad cruzada entre profilinas podría explicar la alta correlación entre la alergia al melón y polinosis<sup>178</sup>. El síndrome de alergia oral es uno de los síntomas más característicos de la alergia a esta fruta, aunque en ocasiones también puede provocar reacciones sistémicas. En nuestro estudio la sintomatología más frecuente causada por el melón fue SAO, seguido de

afectaciones cutáneas, problemas respiratorios, alteraciones digestivas y anafilaxias. La alergia al melón está aumentando al mismo tiempo que aumenta la alergia al polen, por lo que deberíamos pensar la posibilidad de que ambos alérgenos tengan proteínas comunes aún no descritas responsables de la reactividad cruzada<sup>87</sup>.

Por otra parte, se conoce que hasta un 6,6% de los adultos presentan alergia a la manzana, resultando este dato superior (26%) en nuestro estudio. El alérgeno molecular mayoritario de ésta es el Mal d 1, que en función de la variedad de manzana tendrá un contenido alergénico mayor o menor<sup>120</sup>. La alergia a este alimento puede ser consecuencia de la reactividad cruzada entre el alérgeno principal del polen de abedul Bet v 1 y la proteína de manzana Mal d 1, por ser estructuralmente similares. Teniendo en cuenta los síntomas clínicos, el 31% de la población española analizada en este estudio presentó sintomatología compatible con alergia a la manzana, mientras que si este dato lo referenciamos a la zona este de España resultó mayor, 40%. En nuestra población analizada, casi el 50% de los pacientes desarrollaron síntomas generales. Esto es contrario a lo que ocurre en los países de Europa central y del norte, donde la SAO es la entidad clínica más frecuente<sup>75</sup>. La ingesta de manzanas frescas generalmente induce un síndrome de alergia oral; síntomas mediados por IgE, es decir, respuestas inmediatas (picazón, ardor, hinchazón e inflamación) en la cavidad oral. La rara aparición de reacciones sistémicas a la manzana es debido a la rápida degradación del Mal d1 por pepsina que conduce a la pérdida de la unión a la IgE específica<sup>94,114</sup>. En este estudio la sintomatología que se presentó de manera más frecuente fue la oral, seguida de la afectación cutánea y problemas respiratorios. La alergia al polen de abedul es frecuente en el norte y centro de Europa, así como América del Norte. Además de polinosis, más del 70% de los pacientes con alergia al polen de abedul tiene reacciones alérgicas a la manzana.

El kiwi (*Actinidia deliciosa*) es la cuarta causa más frecuente de alergia alimentaria en nuestro estudio, ocasionando el 28% de la sintomatología en todos los pacientes muestreados y un 37% en los pacientes de la zona este de España. Su consumo ha aumentado significativamente en las últimas décadas en los países occidentales, probablemente debido a los efectos beneficiosos asociados con la inclusión de esta fruta en la dieta como; el alto contenido de vitamina C, la mejora del tránsito intestinal

o por la cantidad de fibra que posee. Desde el primer caso de alergia a kiwi en 1981, la prevalencia ha aumentado enormemente, siendo considerada actualmente entre las 10 principales alergias a los alimentos<sup>34,35</sup>. Esta alergia se ha asociado con el polen y el látex, y las principales manifestaciones clínicas van desde el síndrome de alergia oral a reacciones sistémicas grave. El diagnóstico de alergia a kiwi ha mejorado significativamente en los últimos años, sin embargo, las principales limitaciones en el diagnóstico son la baja especificidad de las pruebas de prick-prick, la baja sensibilidad de las pruebas *in vivo* y las determinaciones de IgE específicas en suero. El 35% de los pacientes con alergia a kiwi se pasan por alto como falsos negativos, esto es debido a que todos los alérgenos de kiwi actualmente conocidos, excepto Act d 10, se han descrito exclusivamente en la pulpa de kiwi, junto con el hecho de que las semillas se ingieren con la pulpa<sup>172</sup>.

### 2.3.1. Cuestionario de calidad de vida

De todos los pacientes del estudio, el cuestionario de calidad de vida (EuroPrevall) fue contestado por 85 pacientes, suponiendo el 40% del tamaño muestral. El análisis de este cuestionario concluye que los pacientes alérgicos “deben evitar muchos alimentos” y esta alergia alimentaria “les afecta en su vida social”. En general, los resultados de nuestro estudio se asemejan al realizado por DunnGalvin *et al.* el cual sugiere que; la alergia alimentaria tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes en términos de factores sociales, dietéticos y psicológicos.

El estudio de DunnGalvin<sup>58</sup> señala que la comida es una parte integral de la vida cotidiana, estas restricciones se extienden mucho más allá de 'la hora de comer ' dando lugar a sentimientos de exclusión y la diferencia en comparación con los que no tienen alergia en los eventos sociales. Niños, adolescentes y padres tienen que hacer frente a los cambios normales del desarrollo, así como con la alergia a los alimentos, colocándolos bajo mayor estrés psicosocial y llegando a ocasionar efectos adversos sobre la calidad de vida y afrontamiento<sup>58</sup>.



## 2. 4. PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS PACIENTES

### 2.4.1. Sensibilización a frutas

Las pruebas diagnósticas deben ser válidas, reproducibles y seguras para poder recomendarse como herramientas fiables de evaluación de las enfermedades<sup>201</sup>. Las pruebas cutáneas pueden confirmar el diagnóstico de una alergia específica. Su simplicidad, rapidez, bajo costo y alta sensibilidad la definen como una herramienta muy útil en el diagnóstico de alergia. De los 213 pacientes que compusieron el estudio, se les hizo prick cutáneo a 210, resultando positivo para frutas los 210 pacientes. A tres pacientes no se les pudieron realizar las pruebas cutáneas por presentar problemas dermatológicos, aunque fueron diagnosticados por IgE específica. De los pacientes que resultaron tener sensibilidad a alguna fruta observamos que como fruta mayoritaria resultó ser el melocotón en todas las áreas geográficas analizadas, seguido del melón y la cereza dependiendo de la zona geográfica del paciente. Estos datos son equiparables al estudio de *Boyano-Martínez et al.*<sup>32</sup> el cual concluye que el melocotón es la principal alergia a frutas y verduras en la región mediterránea y que más de un 25% de los pacientes polínicos del centro de España tienen alergia al melocotón.

Como ya se ha comentado anteriormente, en España, según los resultados de Alergológica 2005, la alergia a frutas frescas es la causa más frecuente de alergia alimentaria en pacientes mayores de cinco años. Las frutas más prevalentes causantes de sintomatología alérgica fueron el melocotón (65%) y el melón (54%), no distribuyéndose por igual en las distintas zonas geográficas estudiadas. Estos datos igualan a los obtenidos en el estudio de *Hernández y col*<sup>96</sup>. La prevalencia de alergia a determinadas frutas y hortalizas varía de una zona geográfica a otra, en relación con las costumbres alimentarias y con la palinología de la zona, teniendo también una especial importancia los factores genéticos todavía por identificar<sup>129</sup>.

La fruta más alérgica es el melocotón en todas las áreas geográficas a excepción de la zona insular, siendo la principal causa de alergia a alimentos vegetales en el área mediterránea<sup>32</sup>. Como segunda fruta más alérgica en la zona este de España destaca el melón, seguido del kiwi y de la manzana. En la zona insular el melón y el kiwi presentan mayor alergenidad debido al consumo de frutas no perecederas.

La principal limitación de la prueba cutánea es que una reacción positiva no necesariamente significa que los síntomas son causados por una reacción mediada por IgE, sujetos libres de síntomas pueden tener IgE específica a determinado alérgeno. Tras comparar la relación entre las pruebas cutáneas y la sintomatología referida por los pacientes, y tras estudiar la significación estadística de dicha prueba, se observa que en los pacientes alérgicos a frutas de toda España el melón y la naranja no se correlacionan de manera positiva. Es decir, tener la prueba cutánea positiva no es un indicativo de padecer síntomas. El extracto de naranja parece no haber funcionado en este estudio, mientras que el melón, aunque si ha funcionado el extracto, parece ser consecuencia de la reactividad cruzada con las profilinas. En la zona este de España se mantiene el mismo patrón de comportamiento con el melón y la naranja, aunque las pruebas cutáneas de la cereza y el plátano tampoco se relacionan con la sintomatología, esto puede ser debido a la sensibilización polínica de estos pacientes específica de la zona este. Por ello surge la necesidad de contrastar los resultados de las pruebas cutáneas con la técnica de microarrays de alérgenos, que posibilita la detección de IgE específica frente a más de cien componentes alergénicos, de forma simultánea, utilizando una pequeña cantidad de suero. Actualmente no se realiza como rutina en todos los pacientes, sino en aquellos en los que se sospeche discrepancia entre las pruebas cutáneas y la historia clínica.

#### *2.4.2. Sensibilización a pólenes*

En España, los pólenes están considerados como la primera causa de rinitis alérgica y la segunda causa de asma extrínseca, afectando a un gran número de población.

En un estudio multicéntrico del Comité de Aerobiología donde se examinaron 13 ciudades españolas entre los años 2002 y 2003, un total de 1.536 pacientes con polinosis (varones, 48%; mujeres, 52%, edad media de 32 años [8-81] pudo observarse que el 93% presentaban rinitis, un 89%, conjuntivitis y un 41%, asma, solapándose en su mayoría los diagnósticos<sup>176</sup>.

En nuestro estudio, de los 213 pacientes que compusieron la muestra, el 76% presentaron alergia a algún polen de los analizados. En este caso, el olivo constituyó la causa más importante de polinosis en este estudio, alcanzando el 50,5% de los

pacientes, como sucede en el estudio de AJ. Huertas et al<sup>99</sup>. Estos datos son más elevados en la zona insular alcanzando el 75% y en la zona sur y centro con 70%. El olivo es un árbol rústico, muy resistente los calores y la sequía, características adecuadas a todo el sur peninsular, lo cual, unido al alto aprovechamiento del terreno y bajo coste de su explotación, le convierten en el cultivo por excelencia de amplias zonas de Andalucía, Castilla La Mancha o Extremadura, con su máxima expresión en la provincia de Jaén<sup>77</sup>.

En lo que respecta a nuestro estudio, se puede considerar el plántago como segunda causa más frecuente de polinosis después del olivo afectando a un 47,5% de la población muestreada, resultando más prevalente en la zona insular y en la zona centro de España. Los plántagos o llantenes son plantas herbáceas que pueden ser anuales o perennes; las flores son hermafroditas y se sitúan al final de largos tallos sin hojas y sin ramificar. En la Península Ibérica se pueden encontrar alrededor de 50 especies distintas resultando las más importantes *P. lanceolata*, *P. major*, *P. media* y *P. lagopus*. Su distribución por nuestro país es bastante uniforme, creciendo en suelos nitrófilos, pastizales, cultivos abandonados, bordes de los caminos, etc. En la actualidad se desconoce realmente la importancia alergológica de estos pólenes, ya que se solapan con la polinización de las gramíneas<sup>151</sup>.

El tercer polen causante de sintomatología alérgica en España según nuestros datos recabados es el Plátano de sombra con 44,8%. El plátano de sombra es un árbol de hoja caduca perteneciente a la familia Platanaceae. Se considera un híbrido entre dos especies: el plátano oriental (*Platanus orientalis*), de origen euroasiático, y una especie americana (*Platanus occidentalis*). Aunque algunos autores lo consideran una variedad o especie cultivada del *Platanus orientalis*<sup>112</sup>.

En un estudio reciente del Comité de Aerobiología, la prevalencia más elevada se encontró en las ciudades con mayores concentraciones de polen de *Platanus*, como Barcelona, Madrid y Zaragoza, por encima del 30%.

A este último polen, le sigue muy de cerca la sensibilización a gramíneas con un 40,3% de los pacientes muestreados, resultando más prevalente en la zona sur, centro e insular de España que en la zona este. Globalmente, las gramíneas, constituyen la causa más importante de polinosis en Europa, debido a la gran alergenicidad de sus pólenes y a su extensa distribución vegetal (20% de la superficie vegetal del mundo)<sup>175</sup>.

Aunque incluye varios miles de especies, su importancia alergológica se centra en un reducido número capaz de producir polen abundante y aerovagante (granos de 20-45  $\mu\text{m}$  de diámetro)<sup>37</sup>.

Tras analizar los pacientes con alergia a pólenes de la zona este de España, vimos de manera significativa que el plántago, el olivo y la salsola resultan ser los más predominantes, seguidos del plátano oriental y la artemisia. Esta circunstancia no es del todo cierta, pues el plántago presenta una elevada reactividad cruzada con las profilinas aumentando la reactividad de la prueba. El cambio de prevalencia de la sensibilidad a pólenes entre las distintas áreas geográficas, puede ser debido al cambio de palinología de la zona. Nuestro país se encuentra influenciado por distintos climas que determinan la vegetación predominante en cada zona.

#### 2.4.3. Componentes moleculares y reactividad cruzada

Determinar el perfil de sensibilización individual de cada paciente es importante para discriminar entre sensibilización y alergia, y poder así establecer un diagnóstico adecuado.

Para identificar al alérgeno causante de la alergia y conocer si existe cosensibilización a varios alérgenos del alimento o a varios extractos debido a la sensibilización a componentes que producen reactividad cruzada, como los panalérgenos, es fundamental determinar los niveles de IgE específica a alérgenos purificados o recombinantes, y no basar el diagnóstico sólo en las pruebas cutáneas, que utilizan extractos naturales<sup>160</sup>. Es frecuente encontrar en la práctica diaria sueros de pacientes con los test cutáneos positivos frente a varios extractos alérgenos, que responden a sólo un alérgeno mayor y a un panalérgeno cuando se testan *in vitro* con alérgenos purificados o recombinantes. La similitud entre las secuencias de estos panalérgenos es la responsable de la positividad a un amplio panel de extractos naturales, en los cuales al menos uno de los alérgenos comparte epítomos en la IgE con la molécula de panalérgeno sensibilizante<sup>133</sup>. Esto obliga a confirmar los resultados de las pruebas cutáneas en pacientes sensibilizados a varios extractos mediante determinaciones *in vitro* de IgE específica. El estudio de componentes moleculares para frutas se hizo en el 97% de los pacientes para los componentes moleculares del melocotón, Pru p 3 y Pru p 1, para el kiwi, Act d 1 y Act d 2, y para la manzana, Mal d 1. De estas pruebas se

observaron resultados significativos para el Pru p 3 tanto en la zona este como para toda España, 67% y 52% respectivamente. El Act d 2 se expresó de manera significativa en la zona este con respecto al resto de áreas analizadas.

En la práctica clínica diaria es frecuente observar como los pacientes alérgicos a frutas, frutos secos, hortalizas, legumbres o verduras, presentan sensibilizaciones a más de un alimento, no siempre perteneciente a la misma familia. Además, muchos de ellos son también alérgicos a pólenes, variando el tipo de polen en relación a la aerobiología de la zona<sup>91</sup>. Estas asociaciones son debidas a la reactividad cruzada existente entre pólenes y alimentos vegetales. La reactividad cruzada se produce cuando un mismo anticuerpo IgE es capaz de reconocer distintos antígenos. La presencia de epítomos fijadores de IgE similares o idénticos, en diferentes alimentos, explica este fenómeno<sup>30,76</sup>. La reactividad cruzada es rara cuando la identidad de los alérgenos implicados es inferior al 50% y, en la gran mayoría de los casos, requiere una homología superior al 70%<sup>195</sup>. Aunque la reactividad cruzada parece lógica cuando se trata de antígenos pertenecientes a especies cercanas o relacionadas, también puede presentarse cuando no existe una relación taxonómica entre ellas. Este hecho se debe a la existencia de proteínas homólogas, altamente conservadas, conocidas como *panalérgenos*. Los panalérgenos están ampliamente distribuidos tanto en el reino animal como el vegetal interviniendo en funciones biológicas importantes para la supervivencia celular<sup>191</sup>.

Las principales familias de panalérgenos implicadas en fenómenos de reactividad cruzada entre alimentos vegetales y pólenes son las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), profilinas, los homólogos de Bet v 1 (proteínas de defensa PR-10), polcalcinas y taumatinas<sup>125</sup>.

En nuestro estudio los panalérgenos más prevalentes en los pacientes muestreados fueron el rPru p 3 y el rPar j 2 pertenecientes a LTP y la rBet v2 y rPhl p 12 de las profilinas.

#### - Profilinas

Las profilinas son proteínas citosólicas de unos 14 kDa de peso molecular, muy conservadas a lo largo de la evolución y muy ubicuas en los organismos eucarióticos. Se unen a la actina y al fosfatidil-inositol y parecen involucrarse así en la transmisión

de señales y la organización del citoesqueleto. En 1991, Valenta y cols describieron la primera profilina con capacidad alergénica en el polen de abedul (Bet v 2)<sup>179</sup>. Posteriormente, se han ido identificando otras profilinas en múltiples pólenes (gramíneas, artemisa, olivo) y alimentos de origen vegetal (apio, zanahoria, melocotón, avellana, melón, sandía, manzana, pera, tomate)<sup>180,186</sup>. Al tratarse de proteínas lábiles, que no resisten elevadas temperaturas ni el proceso de digestión péptica, no son capaces de inducir sensibilización a través de la vía digestiva. La sensibilización primaria ocurre vía inhalatoria y frente a los pólenes característicos de la zona. Posteriormente, la exposición a profilina de las frutas, generalmente sin pelar, a través de la mucosa oral, desencadena síntomas limitados a la cavidad oral: prurito de labios, lengua, paladar y orofaringe asociado o no a angioedema leve en las mismas zonas<sup>12,159</sup>.

Se pueden definir dos patrones geográficos de sensibilización a profilinas bien diferenciados. En el área mediterránea se ha demostrado la implicación de la profilina en pacientes alérgicos a polen de olivo y/o gramíneas, que presentan síntomas orales tras la ingesta de determinadas frutas. En esta zona, la frecuencia de sensibilización a profilina entre los pacientes alérgicos a rosáceas ronda el 40% y aumenta hasta un 75% en los casos de alergia a rosáceas y polinosis asociada<sup>25</sup>.

Por el contrario, en el centro y norte de Europa las profilinas se encuentran implicadas en casos de polinosis por polen de abedul y síntomas de SAO con alimentos como apio (Api g 4), avellana (Cor a 2), manzana (Mal d 4), zanahoria (Dau c 4). En estos casos, la relevancia clínica es escasa debido a que la sensibilización predominante en estos pacientes es a Bet v 1 con sus homólogos en las frutas.<sup>194</sup> La sensibilización a Bet v 2 aumenta el número de positividades detectadas mediante pruebas cutáneas y/o test in vitro, pero no parece relacionarse con la expresión clínica de alergia a alimentos.

En el estudio llevado a cabo, vimos que la sensibilidad a las profilinas no se distribuía por igual en las distintas áreas geográficas estudiadas, resultando más prevalente en la zona centro de España para los dos alérgenos moleculares analizados (rBet v 2 y rPhl p 12). Siguiendo el orden de prevalencia de alergenicidad seguiría la zona insular de España, la zona este y por último la zona sur.

Finalmente, en algunos alimentos, las profilinas pueden comportarse como alérgenos mayores. Así, la clínica de SAO tras la ingesta de plátano, tomate, melón, sandía o

naranja deben considerarse un fiable indicador de sensibilización del paciente a profilinas. En nuestro estudio resultó estadísticamente significativa la asociación melón con Bet v 2, como sucede en otros estudios, (más del 75% de los casos de los pacientes con SAO por melón están sensibilizados a profilinas)<sup>118</sup>. Cuando se comparó la sensibilización a profilinas con el diagnóstico a distintos alimentos se vio que existe significación estadística con la almendra y la Phl p 12

#### -Proteínas transportadoras de lípidos (LTPs)

Las LTP son proteínas de 90 a 95 aminoácidos y 9 kDa de peso que poseen una estructura muy compacta estabilizada por 4 puentes disulfuro. Estas características estructurales, les confieren una gran resistencia a la temperatura, pH ácido y digestión con pepsina, por lo que se comportan como verdaderos alérgenos alimentarios, capaces de inducir sensibilización por vía digestiva y, posteriormente, cuadros sistémicos tras la ingestión en los individuos sensibilizados<sup>61,127</sup>.

Las LTP están ampliamente distribuidas en el reino vegetal e intervienen en funciones esenciales como la formación de cutículas y la defensa frente a patógenos<sup>162</sup>. A pesar de esta amplia distribución, la sensibilización a LTP está muy condicionada por los aspectos geográficos y depende, en gran medida, de factores como los hábitos nutricionales y los pólenes característicos de la zona. Además, al tratarse de proteínas implicadas en la defensa frente a agresiones externas, su concentración es mayor en la piel de los vegetales que en la pulpa y puede variar dependiendo del estado de maduración o de las condiciones en las que se cultiven y almacenen las frutas<sup>167</sup>.

En los años 90, se identificaron como los alérgenos mayores de las frutas rosáceas en España e Italia<sup>119,145</sup>, siendo los únicos alérgenos presentes en pacientes alérgicos a rosáceas, fundamentalmente melocotón, sin polinosis asociada<sup>72</sup>. Posteriormente se han identificado proteínas pertenecientes a la familia de las LTP en otras frutas (kiwi, uva, naranja, mandarina, limón, plátano, mora, granada), frutos secos (avellana, nuez, semilla de girasol, castaña), leguminosas (cacahuete, lenteja, alubia), vegetales (tomate, lechuga, espárrago, apio, cebolla, zanahoria, brócoli, perejil, azafrán, nabo) y cereales (trigo, maíz, arroz, cebada, espelta) así como en pólenes (artemisa, parietaria) y látex. La existencia de una posible reactividad cruzada entre estas proteínas alérgicas explicaría, junto con las profilinas, las múltiples sensibilizaciones a

alimentos vegetales y pólenes que podemos encontrar en nuestros pacientes. El alérgeno causante de la sensibilización primaria en estos casos, es habitualmente el melocotón (Pru p 3) durante la etapa escolar. Hasta un 60% de los pacientes alérgicos a melocotón debutan antes de los 15 años<sup>25</sup>.

En nuestro estudio el panalérgeno más prevalente fue el LTP, en concreto el rPru p3 relacionado significativamente con el melocotón, el albaricoque y la manzana, seguido del rPrar j 2. En conjunto la zona este de España resultó ser la que contenía más pacientes con LTP positivo, seguido de la zona sur, zona centro y las islas en último lugar. Cuando se analizó la posible reactividad cruzada de los alimentos con los panalergenos se observó que la avellana, la nuez, el cacahuete y la almendra expresaron significación estadística con el Pru p 3.

Para los pacientes con reacciones sistémicas en el estudio de *Fernandez Rivas et al.*<sup>75</sup>, se encontró que el 58,7% de los casos tenía anticuerpos IgE frente a LTP (d Rma l 3 o rPru p 3), independientemente de la sensibilización a profilina, lo que confirma que las proteínas de la familia LTP son los sensibilizadores más relevantes de la alergia a la manzana en el sur de Europa. Además, estos pacientes tuvieron mayor sensibilización a melocotón, cereza y avellana, donde son los LTPs los alérgenos relevantes, por lo tanto, los pacientes alérgicos a manzana, y sensibles a LTP, se relacionan con síntomas más severos<sup>72,75</sup>. Este estudio reclutó pacientes de los Países Bajos, Italia, Austria y España concluyendo que; en los Países Bajos, Austria e Italia la alergia a la manzana es leve (> 90% de los síntomas orales aislados), estando relacionada con el polen del abedul y con la sensibilización a Bet v1 y su homólogo de la manzana, Mal d1. Mientras que en España, la alergia a la manzana resulta más grave con más de 35% de reacciones sistémicas y relacionada con la alergia al melocotón

#### 2.4.4. Otras alergias alimentarias

- Frutos secos

Se conoce por fruto seco un grupo de semillas provenientes de plantas de grupos botánicos diferentes que se consumen de forma desecada. Se trata de un grupo heterogéneo de alimentos que no tienen relación botánica entre sí, lo que no implica que no exista reactividad cruzada entre ellos. El cacahuete es de la familia de



las leguminosas, pero es considerado en muchas ocasiones como fruto seco por su contenido en aceite y por su forma de consumo, lo hemos incluido dentro de este grupo para su análisis<sup>202</sup>.

La alergia a los frutos secos es una de las alergias alimentarias más frecuentes, aunque su prevalencia varía en función de la edad y la zona geográfica. Esto puede ser debido, entre otros, a factores genéticos o factores ambientales (más exposición a estos alimentos en épocas infantiles). Las encuestas alimentarias realizadas a la población general, muestran que la prevalencia de alergia a los frutos secos se sitúa cerca del 1% de la población<sup>202</sup>. Este tipo de alergia alimentaria se ha analizado más por su reactividad cruzada con las frutas que por su alergia en si misma, lo consideramos como un estudio secundario.

En Europa la avellana es el fruto seco que más problemas alérgicos ocasionan y en España, hay estudios que señalan la almendra y la nuez como los más frecuentes. Cabe decir también, que mientras en países como en EEUU y en Francia el cacahuete es uno de los alimentos más implicado habitualmente, en otros países como en España parece ser una causa menos frecuente, debido al menor consumo del mismo. En nuestro estudio, los frutos secos más alergénicos analizados fueron la nuez (39,8%), el cacahuete (34,6%) y la avellana (33,2%). En las distintas áreas geográficas analizadas se mantienen los principales frutos secos pero variando el orden de prevalencia. De todos los frutos secos estudiados, solo presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas áreas geográficas la castaña, la mostaza y el cacahuete.

#### - Verduras

La alergenicidad de distintas verduras se analizó para ver la posible reactividad cruzada con las frutas o con los alérgenos de las frutas. De los estudios realizados anteriormente se pudieron sacar distintas conclusiones; el tomate, tanto crudo como cocinado es un elemento habitual en la alimentación, especialmente en la población infantil y adolescente. La sensibilización a esta hortaliza es particularmente prevalente en la zona mediterránea, cuya clínica más habitual es el síndrome de alergia oral. En cambio, cuando existe una sensibilización a látex asociada las manifestaciones más comunes suelen ser urticaria y anafilaxia<sup>157</sup>. Estos estudios se asemejan a nuestros resultados, donde el tomate fue el responsable del 11,4% de la sensibilidad alérgica.

Entre las hortalizas, la alergia al apio tiene un interés particular, por su facilidad para producir reacciones anafilácticas<sup>18</sup>, aunque en nuestro estudio no ha sido relevante este dato.

Son muy escasas las comunicaciones de alergia a otras hortalizas. Es muy rara la alergia a lechuga que puede ocasionar dermatitis alérgica de contacto, pero no hay datos suficientes de reacciones alérgicas a consecuencia de su ingestión<sup>79</sup>.

Aunque si analizamos al 22% de los pacientes de nuestro estudio que presentaron alergia a verduras concluimos que la verdura más alergénica fue el tomate con 11,4% de la población, la berenjena (6,6%) y la lechuga (6,2%). La lechuga y el tomate fueron mayormente alergénicos en la zona este de España, mientras la berenjena se distribuyó por todas las áreas geográficas a excepción de la insular.

#### - Legumbres

Las legumbres son una fuente barata de proteínas que se cultivan prácticamente en todo el mundo y son base de alimentación en muchos países en vías de desarrollo. Las legumbres se encuentran entre los alérgenos alimentarios que con mayor frecuencia causan alergia inmediata<sup>152</sup>. En nuestro país, con una dieta tradicionalmente mediterránea, las lentejas son las legumbres que con más frecuencia causan hipersensibilidad mediada por IgE (78%), seguidas, en segundo lugar, del garbanzo (72%), del guisante, la soja y el altramuç. Las asociaciones más frecuentes fueron lentejas y guisantes (73%), lenteja y garbanzo (69%), garbanzos y guisante (60%), de guisante y de cacahuete (57%), y de lentejas y cacahuete (50%)<sup>101</sup>.

En nuestro medio, la prevalencia de alergia a las legumbres es desconocida. En España, donde el consumo de legumbres es frecuente, la alergia de estos alimentos ocupa el quinto puesto de la alergia alimentaria en la infancia y el séptimo en los adultos, aunque existen diferencias geográficas debido a que las alergias están muy relacionadas con lo que comemos.

En nuestro estudio, de los 213 pacientes alérgicos a frutas que compusieron la muestra, el 11,7% presentó alergia a algún tipo de leguminosa, resultando la lenteja como alérgeno mayoritario (5,7%) seguido de la soja (3,8%) y del guisante (1,4%).

## 2. 5. CORRELACIÓN ENTRE PRINCIPALES ALÉRGENOS MOLECULARES Y ALIMENTOS DIAGNOSTICADOS

La correlación de las sensibilizaciones a alimentos encontradas fueron significativas en muchos casos, existiendo una asociación muy fuerte entre el diagnóstico por pruebas cutáneas y por análisis molecular, presentando un alto valor predictivo positivo estas dos técnicas, poniendo así de manifiesto su utilidad clínica. Esta asociación se evidenció con el diagnóstico de melocotón y su alérgeno molecular mayoritario, Pru p 3 ( $<0.001$ ). Con la variable diagnóstico de kiwi y sus alérgenos moleculares principales, nAct d 1 y nAct d 2, y en el caso de la avellana con rCor a 8. Estos datos se asemejan al estudio realizado por Javaloyes et al 2012 en el que demuestra que Pru p 3 es el alérgeno predominante en la mayoría de los pacientes siendo esta LTP el sensibilizador principal en pacientes con alergia al cacahuete y Cor 8 mostrando una inhibición menor en comparación con LTP melocotón. Se llegó a la conclusión de que ser alérgico al melocotón puede ser un factor de riesgo para convertirse en alérgico al cacahuete. Desde el punto de vista diagnóstico, en aquellas zonas donde las frutas Rosaceae son ampliamente consumidas, en pacientes con alergia al cacahuete, alergia melocotón se debe considerar una sensibilización primaria, y por lo tanto las pruebas Pru p3 se recomienda en estos pacientes<sup>104</sup>.

La manzana, el melocotón y otras frutas de hueso son miembros de la familia Rosaceae. En pacientes alérgicos a estas frutas, sobre todo a alérgenos como proteínas PR-10 (Mal d 1, Pru p 1) o profilinas (Pru p 4), las reacciones orales locales son más frecuentes, ya que estas familias de proteínas son sensibles al calor y la digestión. Por el contrario, la sensibilización a LTP (Pru p 3), típica de la zona mediterránea, se asocia con una amplia gama de expresiones clínicas (desde asintomática hasta anafilaxia), y en general se considera un marcador de riesgo de reacciones graves, incluyendo co-factor (por ejemplo, ejercicio, alcohol o drogas) anafilaxis dependiente<sup>40</sup>.

## **2.6. CORRELACIÓN ENTRE PRINCIPALES ALÉRGENOS MOLECULARES Y PÓLENES DIAGNOSTICADOS MEDIANTE PRUEBAS CUTÁNEAS.**

La sensibilización a pólenes mediante el uso de pruebas cutáneas fue constatada en los 213 pacientes, resultando ser positivos para algún polen el 76% de la totalidad de la muestra. Los resultados de las correlaciones entre pólenes indican una buena utilidad clínica de estas dos técnicas diagnósticas, las pruebas cutáneas y el microarray. Resultando necesario el análisis molecular de estos alérgenos ambientales si existe sospecha de discrepancia entre las pruebas cutáneas y la historia clínica.

En el caso de los pólenes, existe una relación fuerte entre las pruebas cutáneas y los alérgenos moleculares de las gramíneas como el nCyn d 1, rPhl p 1, rPhl p 11, rPhl p 12, rPhl p 2, rPhl p 4, rPhl p 5 y rPhl p 6, presentando un alto valor predictivo positivo. Sucediendo lo mismo para estos alérgenos moleculares como el nOle e 1, nOle e 7 y nOle e 9. Las pruebas cutáneas para la salsola y el diagnóstico molecular por medio de nSal k 1, igualmente la parietaria con rPar j 2, la artemisia con nArt v 1 y nArt v 3, y el abedul con sus alérgenos moleculares, el rBet v 1 y el rBet v 2.

## **2.7. POLISENSIBILIZACIONES A ALIMENTOS Y POLISENSIBILIZACIONES A PÓLENES**

Existen pacientes que son sensibilizados a más de un alérgeno distinto y por ello son considerados polisensibilizados. En consecuencia, los pacientes alérgicos a polen pueden adquirir una multitud de diferentes alergias a alimentos<sup>16</sup> e incluso reaccionar a los alimentos que no han comido previamente<sup>102</sup>. Los alérgenos más comunes relacionados con el síndrome de alergia al polen de los alimentos son las proteínas no específicas de transferencia de lípidos (nsLTPs), profilinas y polcalcinas, que se han encontrado tanto en alimentos y el polen<sup>130</sup>.

Nosotros clasificamos a estos pacientes en función del número de sensibilizaciones. El primer grupo fue el correspondiente a no sensibilizados, otro fue el grupo de monosensibilizados, el grupo de sensibilizados a dos o tres alérgenos distintos y por último, el grupo de polisensibilizados a más de tres alérgenos.

Cabe destacar que el 86,4% de la totalidad de la muestra estudiada resultó ser sensible para una fruta o más. Del grupo de pacientes que mostraron sensibilización a frutas resultó más significativo el grupo de polisensibilizados a más de tres, constituyendo el 50% del total muestreado, 107 pacientes.

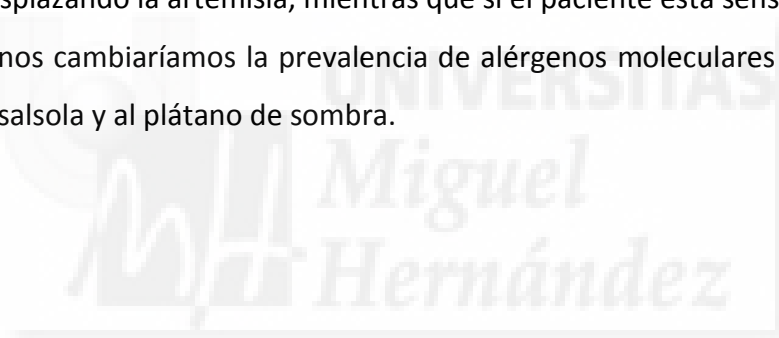
La sensibilización a pólenes siguió un patrón de comportamiento similar a las frutas. El 98,6% de los pacientes estudiados presentaron sensibilidad a uno o más pólenes, mientras que 48 pacientes que significaron el 22,5% de la muestra no mostró ninguna sensibilización. Resultó significativo que 97 pacientes que supusieron el 45,5% de la totalidad de la muestra fueran sensibles a más de tres pólenes. Esto nos hace darnos cuenta que ante un paciente con más de una sensibilización tanto de origen alimentario como polínico, hay que seguir haciendo pruebas cutáneas o un análisis molecular, ya que probablemente encontraremos más sensibilizaciones.

Los pacientes que están sensibilizados y/o tienen síntomas clínicos a alimentos son más propensos a estar sensibilizados a varios pólenes. Parece razonable pensar que si los pólenes y los alimentos comparten antígenos alergénicos comunes el número de sensibilizaciones aumente con las interrelaciones entre alimentos. Probablemente debido a la reactividad cruzada existente entre pólenes y alimentos, o a que cuanto mayor es la carga alérgica a la que se encuentra sometido el paciente más respuesta genera.

Las polisensibilizaciones por cada tipo de polen muestran que el nOle e 1 del olivo (57%) y rPhl p 1 de las gramíneas (49,2%) son los pólenes dominantes, resultando ser el nOle e 1 y el rPhl p 1 los pólenes estudiados con el número de monosensibilizaciones más alto (47,7% y 44,4%) respectivamente. Existen alérgenos moleculares pertenecientes a pólenes estudiados que no llegamos a encontrarlos nunca como responsables de monosensibilizaciones como es el caso de Aln g 1 de Aliso, rCor a 10101 del Polen de avellano y nOle e 9 y nOle e 2 correspondiente al Olivo. Por ello, se sospecha que la presencia de profilinas descrita en el abedul (Bet v 2) y Plátano de sombra (Pla a 2) es causante de la gran proporción de polisensibilizaciones que se observan con estos pólenes. En cambio en la Parietaria, con su alérgeno mayoritario rPar j 2, las profilinas pueden no tener un papel tan

importante, pero sí las proteínas transferidoras de lípidos no específicas cuya función no se conoce completamente<sup>122</sup>. Por último destaca el hecho de que pólenes como el Che a 1 de *Chenopodium*, rPhlp de las gramíneas, rPlaa del plátano de sombra, el rPar j 2 de la parietaria, Pla a 1 del plántago, nAmb a 1 de la ambrosía y rAln 9 1 del Aliso fueran responsables de monosensibilizaciones en raras ocasiones, generalmente un caso.

Un gran número de pacientes alérgicos a alimentos presentó sensibilización a distintos alérgenos moleculares de origen polínico. Como visión general, el nOle e 1 del olivo, el rPhl p 1 de las gramíneas y el nArt v 3 de la artemisia son los marcadores causantes de una mayor prevalencia de alergia, coincidiendo estos datos con los pacientes polisensibilizados. Aunque estos datos varían en función de la polisensibilización del paciente. Si el paciente está monosensibilizado coincidiría el mismo orden incluyendo el ciprés y desplazando la artemisia, mientras que si el paciente está sensibilizado a dos o tres alérgenos cambiaríamos la prevalencia de alérgenos moleculares al nOle e 1, a rPhl p 1, a la salsola y al plátano de sombra.





## VI. CONCLUSIONES

---





## CONCLUSIONES

1. El perfil de los pacientes alérgicos a frutas en la zona este de España resultó ser sujetos jóvenes, preferentemente mujeres y trabajadoras en el sector servicios, el mayoritario en esta zona. Suelen tener una enfermedad alérgica previa tanto familiar como personal, presentando síntomas al ingerir dos tipos de frutas diferentes, melocotón y albaricoque, de la familia de las Rosáceas, y melón, perteneciente a la familia de las Cucurbitáceas.
2. Los sujetos están sensibilizados a los dos pólenes más prevalentes en nuestra zona, el Olivo y la Salsola, al que se le añade un polen que no tiene casi presencia en la atmósfera, y que por tanto tiene alérgenos en común, como es el Plántago, y que implican reactividad cruzada. Este polen comparte con los dos alérgenos moleculares más prevalentes en nuestra zona, Pru p 3 y Act d 2.
3. La frecuencia de aparición de síntomas no varía en ninguna de las áreas geográficas estudiadas, respetando los síntomas más frecuentes como el oral, el cutáneo, el respiratorio y el digestivo, y en menor frecuencia la anafilaxia.
4. Nuestra zona difiere del resto de las regiones por la mayor frecuencia de Pru p 3 y Act d 2, que representan el 87% de los sensibilizados, y por tanto deben estar siempre incluidos en el panel diagnóstico.
5. La información que nos proporciona el estudio de componentes moleculares es muy relevante en los pacientes alérgicos a frutas, aunque todavía este panel no está optimizado, bien porque faltan componente en el panel de estudio molecular, como ocurre con el melón, o por su falta de correlación con la clínica, como es el caso de la manzana.
6. La positividad en las pruebas cutáneas de pólenes con baja concentración en la atmósfera (Plántago, Gramíneas y Artemisia) con o sin positividad a determinados componentes moleculares relacionados con LTPs (Pru p 3, Jug r 3, Ara h 9 y Cor a 8) pueden actuar como marcadores de sensibilidad a frutas y por tanto se les debe de completar con estudios adicionales para determinar el alcance de su alergia a frutas.
7. El panel de pruebas cutáneas en nuestra zona debe incluir siempre los pólenes de Plántago, Gramíneas y Artemisia, y si se dispone de componentes moleculares, algunas de las LTPs para Pru p 3, Jug r 3, Ara h 9 y Cor a 8.





## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---



1. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 228-238.
2. Aalberse RC, Akkerdaas J, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy*. 2001; 56:478–490.
3. Abul K.Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Activación del linfocito B y producción de anticuerpos. *Cellular and Molecular Immunology. Inmunología celular y molecular*. Elsevier; 2012. p. 243-268
4. Agarwal S, Wang J. Prevalence and characteristics of food allergy in urban minority adults. *Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112(5):476-478.
5. Alergia alimentos Comité de reacciones adversas a alimentos SEAIC. Badalona: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L; 2004.
6. Alergia alimentaria. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló, S.A eds. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: NILO, Industria gráfica.1995.p. 163-84
7. Alonso MA, García MV, Hernández JE, Moro MM, Ezquerra PE, Ingelmo AR et al. Recurrence of anaphylaxis in a Spanish series. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(6):383-391.
8. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Lasa E, Arroabarren E, Gómez A, Gómez B. De la rinitis al asma: ¿Una o dos enfermedades? *Anales de Navarra*. 2003; 26 (2)
9. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987; 17: 33-42.
10. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollenspecific injection Immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84: 460–462.
11. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Falagiani P. Detection of novel latex allergens associated with clinically relevant allergy to plantderived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 1312-14
12. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:427–432
13. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CLF, et al. Lipid transfer protein: A pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 122: 20-32.
14. Averbek M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5:1015-1028
15. A.Wesley Burks, Mimi Tang, Scott Sicherer, Antonella Muraro, Philippe A. Eigenmann, et al. ICON: Food allergy. *The Journal of allergy and Clinical Immunology*.2012; 129(4): 906-20
16. Ballmer-Weber B.K. Allergic reactions to food proteins *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 2011; 81(2-3): 173-180

17. Ballmer-Weber BK, Wuthrich B, Wangorsch A, Fotisch K, Altmann F, Vieths S. Carrot allergy: double-blind, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:301–307
18. Ballmer-Weber, B.K.Vieths, S.Luttkopf, D.Heuschmann, P.Wüthrich, B. Celery. Allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000; 106: 373-378.
19. Barber D, De La Torre F, Feo F et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy.* 2008; 63:1550–8.
20. Batanero E, Crespo JF, Monsalve RI, Martin-Esteban M, Villalba M, Rodriguez R. IgE binding and histamine-release capabilities of the main carbohydrate component isolated from the major allergen of olive tree pollen, Ole e 1. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:147-53
21. Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, Wuthrich B, Pichler C, Fritsch R et al. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:1161–1170
22. Bidat E, Tannery B, Lagardere B. Anaphylactic shock caused by food hypersensitivity: fatal outcome despite immediate injection of adrenaline. *Arch Fr Pediatr.* 1993; 50 (4): 361.
23. Bjorksten F, Halmepuri L, Hannuksela M, Lati A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980; 35:671-677.
24. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy.* 1994;73: 309–314
25. Blanco C, Almeida L, Castillo R, Sánchez-Monge R, Fernández-Rivas M. Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos. En: Peláez A, Dávila I, editores. *Tratado de Alergología.* Majadahonda (Madrid); 2007. p. 915-938
26. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 228-238
27. Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O’Riordain G, Susani M, Ahorn H, Ebner C et al. Molecular characterization of Api g1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem.* 1995;233: 484–489
28. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peachjuice and nectar. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 493-497.
29. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin et al. Adverse reactions to food. *Allergy.* 1995; 50: 623-635.
30. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8:82-6.

31. Bordignon V, Parmiani S. Reproducibility and use of low-concentration skin prick test. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10 (2): 78-82
32. Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Bolver T, Quirce S, García-Ara C. Peach allergy in Spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(2): 168-72.
33. Bublin M, Radauer C, Wilson IB, Kraft D, Scheiner O, Breiteneder H et al. Cross-reactive N-glycans of Api g 5, a high molecular weight glycoprotein allergen from celery, are required for immunoglobulin E binding and activation of effector cells from allergic patients. *FASEB J*. 2003; 17: 1697–1699
34. Bublin M, M Pfister, Radauer C, Oberhuber C, Bulley S, Dewitt AM et al. Component-resolved diagnosis of kiwifruit allergy with purified natural and recombinant kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 687 - 694.
35. Bublin M. Alergias Kiwi. *Adv Alimentos Nutr Res*. 2013; 68: 321 - 340.
36. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. *ICON: Food allergy*. 2012; 129 (4): 906–920
37. Bush RK. Aerobiology of pollen and fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 84: 1120-4.
38. Caballero T, Martín-Esteban M. Association between pollen hypersensitivity and edible vegetable allergy: a review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998; 8:6–16.
39. Cabrera-Freitag P, Goikoetxea MJ, Gamboa PM, Martínez-Aranguren R, Beorlegui C, Fernández J, et al. A study of the variability of the in vitro component-based microarray ISAC CDR 103 technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):414-5.
40. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. *World Allergy Organization Journal*. 2013,6:17
41. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011; 128: 1386-1388
42. Claver A, Botey E, Cisteró- Bahíma A. El niño alérgico a pólenes y alimentos vegetales: repercusión clínica de la reactividad cruzada (SEICAP) 2012. Comunicación oral.
43. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(3):317-27
44. Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, Ceccacci N, Greenberg MR. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med*. 2011;12(4):512-4.
45. Comité de reacciones adversas a alimentos de la SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Rev. Esp Alergol Inmunol Clin*. 1999; 14: 50-62. / 12(4):512-4)
46. Cuesta-Herranz J, Barber D, Blanco C, Cistero-Bahíma A, Crespo JF, Fernández-Rivas M, et al. Differences among pollen-allergic patients with and without plant food allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:182-92
47. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, De las Heras M, Lluch M, Figueredo E, Umpiérrez A et al. Peach allergy pattern: experience in 70 patients. *Allergy*. 1998; 53: 78-82.

48. Cuesta-Herranz J, Lazaro M, Martinez A, Figueredo E, Palacios R, de-Las- Heras M et al. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:688–694.
49. Cuesta-Herranz J, Lazaro M, Figueredo E, Igea JM, Umpierrez A, de-Las- Heras M. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweedfree area. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30:1411–1416.
50. De la Hoz F, Polo F, Moscoso del Prado J, Selles JG, Lombardero M, Carreira J. Purification of Art v I, a relevant allergen of *Artemisia vulgaris* pollen. *Mol Immunol.* 1990; 27:651–65.
51. De Martino M, Novembre E, Cozza G, de Marco A, Bonazza P, Vierucci A. Sensitivity to tomato and peanut allergens in children monosensitized to grass pollen. *Allergy.* 1988 ; 43 (3):206-13.
52. De la Torre Morin F, Sanchez Machin I, Garcia Robaina JC, Fernandez-Caldas E, Sanchez Trivino M. Clinical crossreactivity between *Artemisia vulgaris* and *Matricaria chamomilla* (chamomile). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11:118–122
53. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: a relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:681-7.
54. Diaz-Perales A, Lombardero M, Sanchez-Monge R, Garcia- Selles FJ, Pernas M, Fernandez-Rivas M et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1403–1410
55. Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Sanchez-Monge R, Garcia- Selles FJ, Barber D, Salcedo G. cDNA cloning and heterologous expression of the major allergens from peach and apple belonging to the lipid transfer protein family. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(1):87-92.
56. Dreborg S, Sub-Committee on Skin Test of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Methods for skin testing. *Allergy.* 1989;44 ( 10):22-30/ 52-591
57. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy.* 1983; 38:167-172.
58. DunnGalvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, Hourihane JO. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy.* 2015; 101:235-52.
59. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:137–144
60. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE crossreactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 962–96.
61. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010 Sep; 10(5):326-35.



62. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006; 61: 461-476.
63. Emmett SE, Angus FJ, Fry JS, Lee PN. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy*. 1999; 54: 380-385 (erratum 54: 891).
64. Enrique E, Cisteró-Bahíma A, Bartolomé B, Alonso R, San Miguel-Moncín MM, Bartra J, Martínez A. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy*. 2002; 57(4):351-6.
65. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: *Alergológica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 (2): 7-13
66. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy*. 1982; 37: 437-43
67. Ewan, P.W. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *British Medical Journal*. 1996; 312: 1074–1078
68. Fernández, J. *Alergia elemental*. 1ª edición. Alicante: Universidad Miguel Hernández. 2003.
69. Fernandez J. *Metodos Diagnosticos "in vivo"*. En: Fernandez J, Dpto. Medicina Clínica, Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernandez. *Alergia elemental*. 1ª edición. 2003; 39-44
70. Fernandez Rivas M. *Alergia a frutas y polinosis*. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1996; 11: 15-28
71. Fernandez-Rivas M, Van Ree R, Martinez M, Cuevas M. *Alergia a Rosaceas*. Características clínicas y alergenicos implicados. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1996; 11(2): 50-9
72. Fernández Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100:728-33
73. Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Rodriguez-Perez R, Benito C, Sanchez-Monge R, Salcedo G et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:789–795
74. Fernandez-Rivas M, *Alergia a los alimentos*. En: *Alergológica 2005*. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Ed. SEAIC Schering –Plough 2006; 372-7.
75. Fernandez Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, et al. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 481–488
76. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic crossreactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004; 59:243–267
77. Florido JF. *Alergia a polen de olivo*. Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Rev. Esp Alergol Inmunol Clín*. 1994; 9: 33-54.

78. Francisca Gomez Perez; Carmen Rondon Segovia; Paloma Campo Mozo. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15(2):111-116.
79. Franck, P., Kanny, G., Dousset, B., Nabet, P. y Moneret-Vautrin, D.A. Lettuce allergy. *Allergy.* 2000; 55: 201-202.
80. Frischmeyer-Guerrero PA et al. Dendritic cell and T cell responses in children with food allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41 (1): 61-71
81. Food Allergy in *Alergológica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19 (2): 37-44
82. Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden-is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy.* 1999; 54 (3): 261-5
83. Gadermaier G, Dedic A, Obermeyer G, Frank S, Himly M, Ferreira F. Biology of weed pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:391-400
84. Gaig P, Munoz D, Leonart R, García JL, Caballero T, Rodríguez A, et al. Prevalencia de alergia en la población adulta española. *Alergol Inmunol Clin.* 2004; 19: 68-74.
85. Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, Sánchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy.* 2007; 62 (4):408-14.
86. Gamboa PM, Sanz ML, Lombardero M, Barber D, Sánchez-Monje R, Goikoetxea MJ, et al. Component-resolved in vitro diagnosis in peach-allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19(1):13-20.
87. Gandolfo-Cano M, Bartra J, González-Mancebo E, Feo-Brito F, Gómez E, Bartolomé B, Muñoz-García E, et al. Molecular characterization of contact urticaria in patients with melon allergy. *Br J Dermatol.* 2014; 170(3):651-6.
88. Garcia-Casado G, Fernandez Crespo J, Rodriguez J, Salcedo G. Isolation and characterization of barley lipid transfer protein and protein Z as beer allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(4):647-9.
89. García-Selles FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen. An in vivo study. *Int Arch Allergy Clin Immunol.* 2002; 128: 115-22.
90. Garcia-Robaina JC, Torre-Morin F, Sanchez-Machin I, Sanchez- Monge R, Barber D, Lombardero M. Anaphylaxis induced by exercise and wine. *Allergy.* 2001; 56: 357-358
91. Ghunaim N, Grönlund H, Kronqvist M, Grönneberg R, Söderström L, Ahlstedt S, et al. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen allergic patients from northern Europe. *Allergy.* 2005; 60:185-91.
92. Gluck U. Pollinosis and oral allergy syndrome. *HNO.* 1990; 38:188-190.
93. Grote M, Fischer S, Muller WD, Valenta R. In situ localization of a high molecular weight cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food by immunogold electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:250-257

94. Gomez F, Aranda A, Campo P, Diaz-Perales A, Blanca-Lopez N, Perkins J, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. 2014. 11; 9(9):e107304.
95. González-Mancebo E, Fernández-Rivas M Outcome and safety of double-blind, placebo-controlled food challenges in 111 patients sensitized to lipid transfer proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1507–1508
96. Hernández J, García Sellés FJ, Pagán JA, Negro JM. Hipersensibilidad a frutas y verduras y polinosis. *Allergol Immunopathol.* 1985; 13: 197-211
97. Hipersensibilidad a medicamentos. M.T. Giner Muñoz. *Pediatr Integral.* 2005; 10 (8): 623-641
98. Hofmann-Sommergruber K. Plant allergens and pathogenesis-related proteins. What do they have in common? *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 122:155–166.
99. Huertas AJ, Carreño A, Mérida C, Pajarón-Fernández MJ, Ramírez-Hernández M, Carnés J. Profilin sensitisation in a Mediterranean population. *Allergol Immunopathol.* 2014; 42(5):387-94.
100. Isakov, N. and Altman, A.: Protein kinase C(theta) in T cell activation. *Annu.Rev.Immunol.* 2002; 20:761-794
101. Ibáñez MD, Martínez M, Sánchez JJ, Fernández-Caldas E. Reactividad cruzada de las legumbres. *Allergol Immunopathol.* 2003; 31:151-61.
102. J. Carnes, C.H. de Larramendi, A. Ferrer, A.J. Huertas, M.A. Lopez-Matas, J.A. Pagan, et al. Recently introduced foods as new allergenic sources: Sensitisation to Goji berries (*Lycium barbarum*) *Food Chemistry.* 2013; 137 (1–4): 130–13
103. Jankiewicz A, Aulepp H, Baltés W, Bogl KW, Dehne LI, Zuberbier T et al. Allergic sensitization to native and heated celery root in pollensensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 111:268–278.
104. Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Nuñez I, Aranda A, Sanz ML, Blanca M, et al. Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(6):1432-4.
105. Jeebhay MF, Robins TG, Lherer SB, Lopata AL. Occupational seafood allergy: a review. *Environ Med.* 2001; 58: 553-562
106. Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, Kraft D, Wuthrich B, Scheiner O et al. Characterization of allergens in Apiaceae spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27:1299–1306
107. Johansson SGO, Hourricane JOB, Bousquet J, Brujijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtelä et al. Position Paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy.* 2001; 56: 813-24.
108. Kader JC. Lipid transfer proteins: a puzzling family of plant proteins. *Trends Plant Sci.* 1997; 2: 66-70.
109. Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, Spitzauer S, Froschl R, Hoffmann-Sommergruber K et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate

- pollenderived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:116–125
110. Kleine-Tebbe J, Herold DA. Crossreactive allergen clusters in pollenassociated food allergy. *Hautarzt.* 2003;54:130–137
111. Kremser M, Lindemayr W. Frequency of the so called apple allergy apple contact urticaria syndrome in patients with birch pollinosis. *Z Hautkr.* 1983; 58:543–552.
112. Kremer BP. Plátano (*platanus hybrida*). En: *Árboles.* Barcelona: Editorial Blume S.A.; 1990. p. 164-5
113. Kivity S, Dunner K, Marian NY. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy.* 1994; 24: 19-22.
114. Kollmann D, Geroldinger-Simic M, Kinaciyan T, Huber H, Ebner C, Lidholm J, et al. Recombinant Mal d 1 is a reliable diagnostic tool for birch pollen allergen-associated apple allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(4):1008-10.
115. Larramendi C. H., Ferrer A, Huertas AJ, Andreu C., García-Abujeta J.L., Tella R., et al. Sensitization to tomato peel and pulp extracts in the Mediterranean Coast of Spain: prevalence and cosensitization with aeroallergens. *Clinical and Experimental Allergy.* 2005; 38:169–177
116. Leitner A, Jensen-Jarolim E, Grimm R, Wuthrich B, Ebner H, Scheiner O et al. Allergens in pepper and paprika. Immunologic investigation of the celery-birch-mugwort-spice syndrome. *Allergy.* 1998;53:36–41
117. Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Polo F, Jimeno L, Chamorro MJ, Garcia-Casado G et al. Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1415–1421
118. Lopez-Torrejon G, Crespo JF, Sanchez-Monge R et al. Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:1065–72.
119. Leonart R, Cisteró A, Carreira J, et al. Food allergy: identification of the major IgE binding component of peach (*Prunus persica*). *Ann Allergy.* 1992; 69:128-30.
120. Mar Kiewning D1, Schmitz-Eiberger M. Effects of long-term storage on Mal d 1 content of four apple cultivars with initial low Mal d 1 content. *J Sci Food Agric.* 2014; 94(4):798-802.
121. Maria Jose Goikoetxea; Maria Luisa Sanz. Los análisis de sangre para el estudio de la alergia. En: José Manuel Zubeldia, Ignacio Jáuregui, Carlos J. Senent. Editorial Nerea S.A. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. 1ª edición. Bilbao. p.371-378
122. María Morales, M. Ángeles López-Matas, Raquel Moya, Jerónimo Carnés. Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer proteins from food and pollen allergenic sources. *Food Chemistry.* 2014; 165: 397-402
123. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 267–273

124. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129:286–295
125. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;125:57-65
126. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, et al. Crystal structure of a Hypoallergenic isoforma of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol.* 2003; 325: 123-33.
127. Marrion D, Douliez J, Gautier M, Elmorjani K. Plant Lipid Transfer Proteins: Relationship between Allergenicity and Structural, Biological and Tecnological Properties. In: Mills E, Shewry P, Editors. *Plant food allergens.* UK. Blackwell Science Ltd. 2004: 57-69
128. Martínez-Aranguren R, Lizaso MT, Goikoetxea MJ, García BE, Cabrera-Freitag P, Trellez O et al. Is the determination of specific IgE against components using ISAC 112 a reproducible technique? Navarra: Public Library of Science; 2014
129. Montserrat Fernández Rivas. ¿Qué es la alergia a los alimentos? En: José Manuel Zubeldia, Ignacio Jáuregui, Carlos J. Senent. Editorial Nerea S.A. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. 1ª edición. Bilbao. p.217-222.
130. M. Hauser, A. Roulias, F. Ferreira, M. Egger. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2010: 6 (1):1
131. Navarro Pulido, AM. Rinitis. En *Alergologica 2005.* Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid, Egraf, S.A: 107-33
132. Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A. y Bush, R.K. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *The New England Journal of Medicine.* 1996; 334: 688-692
133. Orovitg A, Guardia P, Barber D, de la Torre F, Rodriguez R, Villalba M, Salcedo G, et al. Enhanced Diagnosis of Pollen Allergy using Specific Immunoglobulin E Determination to Detect Major Allergens and Panallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21 (4):253-259
134. Ortolani, C., Ballmer-Weber, B.K., Hansen, K.S., et al. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000; 105: 577-581
135. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy.* 1988; 61: 47-52.
136. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin pricks test with fresh foods and commercial foods extracts and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 683-690.
137. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, Incorvaia C, Zanussic. IgE mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy.* 1993; 71: 470-6
138. Palacín A, Tordesillas L, Gamboa P, Sanchez-Monge R, Cuesta-Herranz J, Sanz ML, Barber D, et al. Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(9):1422-30.

139. Park HS, Jung KS, Jee SY, Hong SH, Kim HY, Nahm DH. Are there any links between hop Japanese pollen and other weed pollens or food allergens on skin prick tests? *Allergy Asthma Proc.* 2001; 22:43–46
140. Paschke A, Kinder H, Zunker K, Wigotzki M, Steinhart H, Wessbecher R et al. Characterization of crossreacting allergens in mango fruit. *Allergy.* 2001;56:237–242.
141. Pastor C, Cuesta-Herranz J, Cases B et al. Identification of major allergens in watermelon. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149:291–8.
142. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum and cherry in patients with oral allergy síndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 699-707.
143. Pastorello EA, Pravettoni v, Farioli L et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new Apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 11: 15-28.
144. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Ispano M, Fortunato D, Monza M et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:1099–1106
145. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M. et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 520-526.
146. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, Brenna O, Farioli L, Trambaioli C et al. Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens. *Allergy.* 2001; 56(67):45–47.
147. Pastorello, E.A., Vieths, S., Pravettoni, V., Farioli, L., Trambaioli, C., Fortunato, D., et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2002; 109: 563–570
148. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M et al. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:310–317
149. Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 1100–1109.
150. Pehkonen E, Rantio-Lehtimäki A. Variations in airborne pollen antigenic particles caused by meteorologic factors. *Allergy.* 1994; 49: 472-477.
151. Pola Pola, J., Subiza FJ., Feo Brito F., Moral de Gregotio A.J. Pólenes de interés en alergología en nuestro medio. En Peláez Hernández A., Dávila González I., et al. *Tratado de alergología*, Tomo1. Madrid: Ergon; 2007 .p.425-448
152. Pereira, M.J., Belver, M.T., Pascual, C.Y. y Martin Esteban, M. The allergenic significance of legumes. *Allergol Immunopathol.* 2002; 30(6):346-53.

153. Porsberg C, Linstow ML, Nepper-christensen SC, Rasmussen A, Korsgaard J, Nolte H et al. Allergen sensitization and allergen exposure in Greenland Inuit residing in Denmark and Greenland. *Respir Med.* 2002; 96: 736-44.
154. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin and Experimental Allergy* 2000; 3 (8): 1.144-50.
155. Quince Gancedo, S. Asma. En *Alergologica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid, Egraf, S.A: 133-161
156. Quintana A, Griesemer D, Schwarz EC, Hoth M.: Calcium-dependent activation of T-lymphocytes. *Pflugers.* 2005; 450: 1-12.
157. Reche, M., Pascual, C.Y., Vicente, J., Caballero, T., Martín Muñoz, F., Sánchez, S et al. Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy.* 2001; 56: 1197-1201.
158. Reindl J, Rihs HP, Scheurer S, Wangorsch A, Haustein D, Vieths S. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:105–114
159. Rodríguez-Pérez R, Crespo JF, Rodríguez J, Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:634–639
160. Rodríguez R, Villalba M, Batanero E, Palomares O, Quiralte J, Salamanca G, et al. Olive Pollen Recombinant Allergens: Value in Diagnosis and Immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007; 17(1): 56-62
161. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3):638-46.
162. Salcedo G, Sánchez Monge R, Barber D, Díaz-Perales A. Plant non-specific lipid transfer proteins: An interface between plant defence and human allergy. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2007; 1771: 781-789
163. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992; 327(6): 380-4
164. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy.* 1998; 53: 125-30
165. Sampson HA. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin. Immunology.* 1999; 103 (5): 717-728
166. Sánchez-Monge R, Lombardero M, García-Selles FJ. et al. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 514-9.
167. Sancho AI, Van Ree R, Van Leeuwen A, et al. Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146:19-26
168. Sanz ML, Blázquez AB, García BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11(3):204-9.

169. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (10) 568-69
170. Shibasaki M, Sumazaki R, Isoyama S, Takita H. Interaction of lectins with human IgE: IgE-binding property and histamine-releasing activity of twelve plant lectins. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;98:18–25
171. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:881–890
172. Sirvent S, Cantó B, Cuesta-Herranz J, Gómez F, Blanca N, Canto G, et al. Act d 12 and Act d 13: two novel, masked, relevant allergens in kiwifruit seeds. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6):1765-7.
173. Sloane D, Sheffer A. Oral allergy syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2001; 22:321–325.
174. Suphioglu C, Mohan B Singh, Taylor Ph, et al. *Lancet*. 1992; 339: 570
175. Subiza E, Subiza J, Jerez M. Árboles, hierbas y plantas de interés alérgico en España. En: Basomba A et al, eds. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Vol IV. Madrid: SEAIC-Lab Bayer; 1986. p. 257-366.
176. Subiza J. Gramíneas: Aerobiología y polinosis en España. *Rev. Esp Alergol Inmunol Clín*. 2003; 18 (Extraordinario Núm. 3): 7-11.
177. Thao Doan, Roger Melvold, Susan Viselli, Carl Waltenbaugh. Células y órganos. En: Richard A. Harvey. *Inmunología*. 2ª edición. Philadelphia; 2013.p 79-90.
178. Tordesillas L, Pacios LF, Palacín A, Cuesta-Herranz J, Madero M, Díaz-Perales A. Characterization of IgE epitopes of Cuc m 2, the major melon allergen, and their role in cross-reactivity with pollen profilins. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(1):174-81.
179. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, Scheiner O: Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*. 1991; 253:557-560
180. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, Ferreira F, Tejkl M, Edlmann H, Kraft D, et al: Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med*. 1992; 175:377-385
181. Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97:893–895.
182. Vallier P, Dechamp C, Vial O, Deviller P. A study of allergens in celery with cross-sensitivity to mugwort and birch pollens. *Clin Allergy*. 1988;18:491–500
183. Vallier P, DeChamp C, Valenta R, Vial O, Deviller P. Purification and characterization of an allergen from celery immunochemically related to an allergen present in several other plant species. Identification as a profilin. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:774–782
184. Van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, Akkerdaas J, Koppelman SJ, Jansen HM et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:327–334.



185. Van Ree R. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:235–240
186. Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a crossreactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992; 98: 97-104.
187. Van Loon LC, Pierpoint WS, Boller T, Conejero V. Recommendations for naming plant pathogenesis-related proteins. *Plant Mol Biol Rep.* 1994; 12: 245-64.
188. Van Loon LC, van Strien EA. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiol Mol Plant pathology.* 1999; 55:85-97.
189. Vega A, Domínguez C, Cosmes P, Martínez A, Bartolomé B, Martínez J, Palacios R. Anaphylactic reaction to ingestion of *Quercus ilex* acorn nut. *Clinical and Experimental Allergy.* 1998; 28: 739-742.
190. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;964:47–68
191. Vuitton DA. Allergic crossreactions. General and practical aspects. *Clin Rev. Allergy Immunol.* 1997; 15: 367-74.
192. Wang J, Visness CM; Sampson HA. Food allergen sensitization in innercity children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1076-80
193. Weil R, Israel A. T cell receptor and B cell receptor mediated activation of NF-kappaB in lymphocytes. *Curr Opin Immunol.* 2004, 16: 374-81.
194. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA et al. IgE to Bet v 1 and profiling: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 435-42.
195. WHO. Codex ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. Joint FAO/WHO Food Standards Program. Yokohama: World Health Organization. 2003.
196. Willeroider M, Fuchs H, Ballmer-Weber BK, Focke M, Susani M, Thalhamer J et al. Cloning and molecular and immunological characterization of two new food allergens, Cap a 2 and Lyc e 1, profilins from bell pepper (*Capsicum annum*) and tomato (*Lycopersicon esculentum*). *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;131:245–255
197. Wopfner N, Willeroidee M, Hebenstreit D, van Ree R, Aalbers M, Briza P et al. Molecular and immunological characterization of profiling from mugwort pollen. *Biol Chem.* 2002;383:1779–1789
198. Wuthrich B, Hofer T. Food allergy: the celery-mugwort-spice syndrome. Association with mango allergy? *Dtsch Med Wochenschr.* 1984; 109:981–986.
199. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:271–279
200. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260 (10): 1.450-2
201. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. Ediciones BBVA. Bilbao; 2012.

- 202. <http://www.aepnaa.org/alergia/alergia-a-frutos-secos-77>
- 203. <http://www.aepnaa.org/alergia/alergia-a-legumbres-75>
- 204. <http://www.codexalimentarius.net/>
- 205. <http://seicap.es/polenes.asp>.
- 206. <http://www.alergiainfantillafe.org/nalergicoalimentos.htm>
- 207. [http://www.aepnaa.org/Alimentos/alergia\\_frutas\\_verduras.html](http://www.aepnaa.org/Alimentos/alergia_frutas_verduras.html)
- 208. <http://www.aepnaa.org/alimentos.html>





## VIII. ANEXOS

---



## ANEXO 0. OTROS RESULTADOS DEL TRABAJO

### • ESTUDIO DE COMPONENTES ALERGÉNICOS DE PÓLENES

Los pólenes que presentaron una incidencia más alta entre los pacientes en España fueron el olivo, en concreto el alérgeno molecular nOle e 1 (46,1%), el rPhl p 1 perteneciente a las gramíneas (35,6%) y el nArt v 3 de la artemisia (32,9%). Este análisis se hizo para cada zona geográfica estudiada viendo qué; en la zona este de España el alérgeno molecular de la salsola, nSal k 1, presentó una positividad en el 40,6% de los pacientes estudiados, siguiéndole el nOle e 1 del olivo con un 38,5%.

Por otro lado, en la zona centro resultó ser más prevalente la aparición de distintos alérgenos moleculares de las gramíneas como alérgenos mayoritarios, el rPhl p 1 (61%) y el nCyn d 1 (51,2%), seguidos del nOle e 1 del olivo (46,3%). En la zona insular de Canarias, el 27,8% de los pacientes del estudio mostró positividad para el nOle e 1 del olivo y para los dos alérgenos moleculares de la artemisia, nArt v 1 y nArt v 3 (Tabla 48). Y por último, en la zona sur aumentó el número de pacientes con alérgenos moleculares positivos al olivo, nOle e 1 (69,6%) y al rPhl p 1 de las gramíneas (46,4%).

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES PÓLENES Y PLANTAS 1						
	ALISO		AMBROSÍA	ARTEMISIA		POLEN AVELLANO	PLANTAGO
	Aln g 1	rAln 9 1	nAmb a 1	nArt v 1	nArt v 3	rCor a 10101	Pla l 1
Z.ESTE	0 (0%)	1 (1%)	2 (1,2%)	18 (10,6%)	63 (37,5%)	1 (0,6%)	1 (1,4%)
Z. CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,9%)	7 (17,5%)	0 (0%)	2 (4,9%)
Z.INSULAR	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (27,8%)	5 (27,8%)	1 (5,6%)	0 (0%)
Z.SUR	2 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4,3%)	22 (31,9%)	1 (1,4%)	4 (5,8%)
<b>N TOTAL</b>	<b>3 (1,4%)</b>	<b>1 (0,6%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>28 (9,4%)</b>	<b>97 (32,9%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>7 (3,6%)</b>

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES PÓLENES Y PLANTAS 2						
	OLIVO				PLÁTANO DE SOMBRA		
	nOle e 1	nOle e 7	nOle e 9	nOle e 2	rPla a 1	rPla a 2	rPla a 3
Z.ESTE	65 (38,5%)	3 (4,3%)	0 (0%)	13 (13,1%)	0 (0%)	44 (25,9%)	16 (23,2%)
Z. CENTRO	19 (46,3%)	3 (7,3%)	2 (4,9%)	0 (0%)	1 (2,4%)	6 (14,6%)	11 (28,2%)
Z.INSULAR	5 (27,8%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)
Z.SUR	48 (69,6%)	20 (29%)	11 (15,9%)	0 (0%)	2 (2,9%)	12 (17,4%)	23 (33,3%)
<b>N TOTAL</b>	<b>137 (46,1%)</b>	<b>28 (14,2%)</b>	<b>13 (6,6%)</b>	<b>13 (7,7%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>65 (21,8%)</b>	<b>54 (27,7%)</b>

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES PÓLENES Y PLANTAS 3							
	SALSOLA	CHENOPODIUM	PARIETARIA	ABEDUL			CEDRO DEL JAPÓN	CIPRÉS
	nSal k 1	Che a 1	rPar j 2	rBet v 1	rBet v 2	rBet v 4	nCry j 1	nCup a 1
Z. ESTE	69 (40,6%)	2 (2,9%)	18 (10,6%)	4 (2,4%)	22 (12,9%)	15 (8,8%)	37 (21,8%)	48 (28,2%)
Z.CENTRO	3 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,9%)	9 (22%)	2 (4,9%)	7 (17,1%)	18 (43,9%)
Z.INSULAR	4 (22,2%)	4 (22,2%)	0 (0%)	1 (5,6%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)
Z.SUR	10 (14,5%)	8 (11,6%)	9 (13%)	4 (5,8%)	10 (14,5%)	2 (2,9%)	16 (23,2%)	24 (34,8%)
<b>N TOTAL</b>	<b>86 (28,9%)</b>	<b>14 (7,1%)</b>	<b>27 (9,1%)</b>	<b>11 (3,7%)</b>	<b>44 (14,8%)</b>	<b>20 (6,7%)</b>	<b>63 (21,1%)</b>	<b>94 (31,5%)</b>

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES PÓLENES Y PLANTAS 4									
	GRAMÍNEAS									
	nCyn d 1	rPhl p 1	rPhl p 11	rPhl p 12	rPhl p 2	nPhl p 4	nPhl p 5	nPhl p 6	nPhl p 7	
Z. ESTE	41 (24,1%)	45 (26,5%)	7 (4,1%)	16 (9,4%)	9 (5,3%)	28 (16,5%)	21 (12,4%)	12 (7,1%)	17 (10%)	
Z.CENTRO	21 (51,2%)	25 (61%)	1 (2,4%)	8 (19,5%)	11 (26,8%)	18 (43,9%)	17 (41,5%)	9 (22,5%)	2 (4,9%)	
Z.INSULAR	4 (22,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	
Z.SUR	31 (44,9%)	32 (46,4%)	5 (7,2%)	5 (7,2%)	10 (14,5%)	24 (34,8%)	12 (17,4%)	6 (8,7%)	3 (4,3%)	
<b>N TOTAL</b>	<b>97 (32,6%)</b>	<b>106 (35,6%)</b>	<b>14 (4,7%)</b>	<b>31 (10,4%)</b>	<b>31 (10,4%)</b>	<b>74 (24,8%)</b>	<b>52 (17,4%)</b>	<b>29 (9,8%)</b>	<b>23 (7,7%)</b>	

**TABLA 48.** Descripción de alergenidad molecular de pólenes y plantas por zonas geográficas.

Tras realizar el análisis de estos datos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los alérgenos moleculares del olivo (nOle e 1, nOle e 2, nOle e 7 y nOle e 9), en los alérgenos moleculares de las gramíneas (nCyn d 1, rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, nPhl p 5, nPhl p 6 y nPhl p 7), en el alérgeno molecular nArtv1 de la artemisia y en Che a 1 del Chenopodium, ( $p < 0,05$ ) en las distintas áreas geográficas analizadas. No existiendo en el resto de alérgenos moleculares en las distintas zonas geográficas estudiadas.

- **ESTUDIO DE COMPONENTES ALERGÉNICOS DE FRUTOS SECOS**

De los 213 pacientes que compusieron el estudio se les hizo análisis molecular para frutos secos a 207. De estos, el fruto seco que mostró mayor positividad fue el Jurg r 3 de la nuez (39,5%), seguido del rCor a 8 de la avellana (36,4%) y del nAra h 9 del cacahuete (35,6%).

De manera particular, en la zona este, el fruto seco que presentó mayor alergenicidad fue el Jug r 3 de la nuez (43,5%), el rCor a 8 de la avellana (41,9%), y el nAra h 9 del cacahuete (32,6%), como se aprecia en la tabla 49. Estos datos se correlacionan con el análisis global aunque invirtiendo el orden de prevalencia.

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES FRUTOS SECOS 1						
	AVELLANA			SÉSAMO	NUEZ		
	rCor a 10401	rCor a 8	rCor a 9	nSes i 1	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 3
Z.ESTE	5 (4,7%)	44 (41,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (2,2%)	4 (8,7%)	20 (43,5%)
Z.CENTRO	1 (3,6%)	7 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,1%)	11 (39,3%)
Z. INSULAR	1 (6,3%)	4 (25%)	0 (0%)	5 (31,3%)	1 (6,3%)	2 (12,7%)	5 (31,3%)
Z. SUR	3 (5,3%)	20 (35,1%)	1 (1,8%)	7 (12,3%)	3 (5,3%)	7 (12,3%)	22 (38,6%)
<b>N TOTAL</b>	<b>10 (4,8%)</b>	<b>75 (36,4%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>13 (6,3%)</b>	<b>5 (3,4%)</b>	<b>15 (10,2%)</b>	<b>58 (39,5%)</b>

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES FRUTOS SECOS 2						
	CACAHUETE					ANACARDO	
	nAra h 1	nAra h 2	nAra h 6	nAra h 8	nAra h 9	rAna o 2	nAna c 2
Z.ESTE	2 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (32,6%)	0 (0%)	1 (1,7%)
Z.CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	9 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Z. INSULAR	0 (0%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	1 (6,3%)	5 (31,5%)	1 (6,3%)	0 (0%)
Z. SUR	0 (0%)	1 (1,8%)	9 (15,8%)	0 (0%)	23 (40,4%)	1 (1,8%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>12 (8,2%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>52 (35,6%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>1 (0,9%)</b>

**TABLA 49.** Descripción de alergenicidad molecular de frutos secos por zonas geográficas.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el nSes i 1 del sésamo, para nAra h 6 y nAra h 8 del cacahuete entre la zona este de España y el resto de áreas geográficas analizadas. ( $p < 0.05$ )

- **OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES**

En el panel ISAC existen otros componentes alergénicos que no tuvieron relevancia para nuestro estudio, pero se analizaron. Se detallan a continuación:

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES DE HONGOS				
	ALTERNARIA			ASPERGILLUS	CLADOSPORIUM
	rAlt a 1	rAlt a 6	rAsp f 1	rAsp f 3	rCla h 8
Z. ESTE	34 (20,1%)	3 (1,8%)	3 (1,8%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)
Z. CENTRO	5 (12,2%)	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)
Z. INSULAR	2 (11,1%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Z. SUR	4 (5,8%)	2 (2,9%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>45 (15,2%)</b>	<b>7 (2,3%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>4 (1,3%)</b>	<b>1 (0,3%)</b>

\*Se ha excluido de la tabla el alérgeno molecular rAsp f 6 correspondiente a la Alternaria por no presentar alergenicidad en ningún paciente de los estudiados.

ZONA	ALÉRGENOS MOLECULARES DE ÁCAROS						
	ÁCAROS						
	Blot t 5	nDer f 1	rDer f 2	nDer p 1	rDer p 10	nDer p 2	Lep d 2
Z. ESTE	0 (0%)	22 (13,1%)	41 (24,1%)	25 (14,7%)	5 (3,3%)	37 (21,8%)	1 (1,4%)
Z. CENTRO	0 (0%)	2 (4,9%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)	0 (0%)	1 (2,4%)	0 (0%)
Z. INSULAR	1 (5,6%)	4 (22,2%)	9 (50%)	4 (22,2%)	0 (0%)	9 (50%)	1 (5,6%)
Z. SUR	3 (4,3%)	14 (20,3%)	21 (30,4%)	15 (21,7%)	4 (5,8%)	15 (21,7%)	12 (17,4%)
<b>N TOTAL</b>	<b>4 (2%)</b>	<b>42 (14,2%)</b>	<b>72 (24,2%)</b>	<b>46 (15,4%)</b>	<b>9 (3,2%)</b>	<b>62 (20,8%)</b>	<b>14 (7,1%)</b>

ZONA	OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES 1							
	ANISAKIS		PERRO				CABALLO	
	rAni s 1	rAni s 3	rCan f 1	rCan f 2	rCan f 3	rCan f 5	nEqu c 1	nEqu c 3
Z. ESTE	4 (2,4%)	5 (2,9%)	25 (14,7%)	4 (2,4%)	3 (2%)	8 (11,6%)	2 (2,9%)	5 (3,3%)
Z. CENTRO	3 (7,3%)	0 (0%)	4 (9,8%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (17,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Z. INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	3 (17,6%)	2 (11,1%)	2 (11%)	6 (35,3%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)
Z. SUR	0 (0%)	1 (1,4%)	7 (10,1%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	14 (20,3%)	1 (1,4%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>7 (2,3%)</b>	<b>6 (2%)</b>	<b>39 (13,1%)</b>	<b>7 (2,3%)</b>	<b>6 (2,2%)</b>	<b>35 (17,9%)</b>	<b>4 (2%)</b>	<b>6 (2,2%)</b>

ZONA	OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES 2						
	ABEJA	CUCARACHA			GATO		
	nApi m 1	rBlag 1	rBlag 4	rBlag 7	rFel d 1	rFel d 2	rFel d 4
Z. ESTE	5 (2,9%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (2,3%)	47 (28%)	2 (1,3%)	6 (3,5%)
Z. CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (22,5%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Z. INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	7 (41,2%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)
Z. SUR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	26 (37,7%)	1 (1,4%)	3 (4,3%)
<b>N TOTAL</b>	<b>5 (1,7%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>1 (0,3%)</b>	<b>4 (1,9%)</b>	<b>89 (30,3%)</b>	<b>5 (1,8%)</b>	<b>11 (3,7%)</b>

\*Se ha excluido de la tabla el alérgeno molecular nApi m 4 correspondiente a la abeja, el rBlag5 y el rBlag2 de la cucaracha por no presentar alergenicidad en ningún paciente de los estudiados.



ZONA	OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES 3					
	AVISPA		RATÓN	LÁTEX		
	Pol d 5	Ves v 5	mMus m 1	rHev b 5	rHev b 6	rHev b 8
Z.ESTE	1 (1,4%)	2 (2,9%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	21 (12,4%)
Z. CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	11 (26,8%)
Z. INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (16,7%)
Z.SUR	4 (5,8%)	3 (4,3%)	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (15,9%)
<b>N TOTAL</b>	<b>5 (2,5%)</b>	<b>5 (3%)</b>	<b>4 (1,3%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>46 (15,4%)</b>

*\*Se ha excluido de la tabla el alérgeno molecular rHev b 1 del látex por no presentar alergenicidad en ningún paciente de los estudiados.*

ZONA	OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES ALIMENTARIOS 1						
	LECHE					HUEVO	
	nBos d 4	nBos d 5	nBos d 6	nBos d LACTOFERR	nBos d 8	nGal d 1	nGal d 2
Z.ESTE	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Z. CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Z. INSULAR	0 (0%)	2 (11,1%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)
Z.SUR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)
<b>N TOTAL</b>	<b>1 (0,3%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>1 (0,7%)</b>	<b>1 (0,6%)</b>	<b>1 (0,3%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>1 (0,3%)</b>

*\*Se ha excluido de la tabla el alérgeno molecular nGal d 3 y nGal d 5 correspondiente al huevo por no presentar alergenicidad en ningún paciente de los estudiados.*

ZONA	OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES ALIMENTARIOS 2					
	GAMBA					BACALAO
	nPen m 1	nPen m 2	nPen m 4	nPen i 1	rPen a 1	rGad c 1
Z.ESTE	4 (2,6%)	1 (1,4%)	0 (0%)	3 (3,7%)	4 (4,9%)	1 (0,6%)
Z. CENTRO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Z. INSULAR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)
Z.SUR	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)
<b>N TOTAL</b>	<b>5 (1,8%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>1 (0,5%)</b>	<b>3 (2%)</b>	<b>4 (2,7%)</b>	<b>3 (1%)</b>

ZONA	OTROS ALÉRGENOS MOLECULARES ALIMENTARIOS 3			
	SOJA			TRIGO
	rGly m 4	rGly m 5	rGly m 6	Tr ia 14
Z.ESTE	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0%)	2 (2,3%)
Z. CENTRO	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Z. INSULAR	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)
Z.SUR	2 (2,9%)	0 (0%)	2 (2,9%)	9 (13%)
<b>N TOTAL</b>	<b>5 (1,7%)</b>	<b>2 (0,7%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>14 (6,5%)</b>

**TABLA 50.** Descripción de alergenicidad molecular de otros alérgenos en las distintas áreas geográficas

Existieron diferencias estadísticamente significativas en los alérgenos moleculares de los ácaros (rDer f 2, nDer p 2 y Lep 2), en el alérgeno molecular rAlt1 de la alternaria, en el alérgeno molecular rFel d 2 del gato, en el alérgeno molecular rCan f 3 del perro, en nGal d 1 del huevo, en el alérgeno molecular rGly m 6 de la soja, en Tri a 14 del trigo y en los alérgenos moleculares de la leche, nBos d 5 y nBos Lactoferrina en las áreas geográficas estudiadas. No existiendo en el resto de alérgenos moleculares analizados.

- **PACIENTES ALÉRGICOS A FRUTAS CON SENSIBILIZACIÓN A PÓLENES**

Las pruebas cutáneas para frutas se realizaron a 210 pacientes del total de la muestra a estudio, clasificándolos en cuatro grupos en función de la sensibilización a frutas. De esta manera tuvimos pacientes no sensibilizados, pacientes monosensibilizados, pacientes sensibilizados a dos o tres frutas y pacientes sensibilizados a más de tres frutas, (tabla 51). De todos estos pacientes vimos si además de ser alérgicos a frutas o no, presentaban sensibilidad a los pólenes más frecuentes.

SENSIBILIZACIÓN ALIMENTOS	ABEDUL		GRAMÍNEAS					SALSOLA
	rBet v 2	rBet v 4	nCyn d 1	rPhl p 1	rPhl p 12	rPhl p 2	nPhl p 4	nSal k 1
No sensibilizados	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Monosensibilizados	0 (0%)	1 (4,3%)	5 (21%)	9 (39,1%)	0 (0%)	4 (17,4%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)
Sensibilizados 2-3	11 (21,6%)	2 (3,9%)	23 (45,1%)	23 (45,1%)	8 (15,7%)	9 (17,6%)	15 (29,4%)	21 (41,2%)
Polisensibilizados>3	13 (12,4%)	6 (5,7%)	39 (37,1%)	46 (43,8%)	7 (6,7%)	13 (12,4%)	27 (25,7%)	23 (21,9%)
<b>N TOTAL</b>	<b>24 (13,4%)</b>	<b>9 (6,3%)</b>	<b>67 (37,4%)</b>	<b>78 (43,6%)</b>	<b>15 (8,4%)</b>	<b>26 (14,5%)</b>	<b>47 (26,3%)</b>	<b>49 (27,4%)</b>

**TABLA 51.** Número de sensibilizaciones a pólenes de los pacientes alérgicos a frutas.

\*Las casillas sombreadas en azul expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

Un gran número de pacientes alérgicos a alimentos presentó sensibilización a diversos pólenes. El mayor porcentaje de sensibilización a distintos pólenes se observó en los pacientes sensibilizados a dos o tres alimentos. Los pólenes cuyos porcentajes fueron más elevados en este grupo fueron la *Salsola spp.*, el *Chenopodium spp.*, todos los marcadores moleculares de las gramíneas a excepción de rPhl p 11, rPhlp5 y rPhlp6, el

ciprés, el Cedro del Japón, el plátano de sombra a excepción de rPlaa1, la *Parietaria spp.*, el olivo el rBetv2 de abedul y nArtv1 de la *Artemisia spp.* También mencionar que el nOle e 1 del olivo (67,1%) y rPhl p 1 de las gramíneas (45,1%) fueron los pólenes dominantes en los pacientes con polisensibilización a alimentos. Resultando el Bet v 2, el Phl p 12 y Sal k 1 estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

- **PACIENTES ALÉRGICOS A FRUTAS CON SENSIBILIZACIÓN A ALIMENTOS**

De todos estos pacientes sensibilizados o polisensibilizados a frutas recogimos en la tabla 52, si además de ser alérgicos a frutas o no, presentaban sensibilidad a otros alimentos alergénicos frecuentes.

SENSIBILIZACIÓN ALIMENTOS	KIWI		MANZANA	MELOCOTÓN	
	nAct d 1	nAct d 2	rMal d 1	rPru p 1	rPru p 3
No sensibilizados	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Monosensibilizados	3 (13%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	9 (39,1%)
Sensibilizados a 2-3	5 (9,8%)	7 (13,7%)	0 (0%)	2 (3,9%)	26 (51%)
Polisensibilizados >3	3 (2,9%)	7 (6,7%)	7 (6,7%)	7 (6,7%)	57 (54,8%)
<b>N TOTAL</b>	<b>11 (6,1%)</b>	<b>16 (9%)</b>	<b>8 (4,5%)</b>	<b>11 (6,1%)</b>	<b>92 (51,7%)</b>

SENSIBILIZACIÓN ALIMENTOS	CACAHUETE					ANACARDO	
	nAra h 1	nAra h 2	nAra h 6	nAra h 8	nAra h 9	rAna o 2	nAna c 2
No sensibilizados	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Monosensibilizados	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Sensibilizados a 2-3	1 (1,2%)	1 (2%)	2 (5%)	0 (0%)	15 (41,7%)	1 (2%)	0 (0%)
Polisensibilizados >3	0 (0%)	1 (1%)	10 (11,2%)	2 (1,9%)	31 (34,8%)	1 (1%)	1 (2%)
<b>N TOTAL</b>	<b>1 (0,6%)</b>	<b>2 (1,1%)</b>	<b>12 (8,6%)</b>	<b>2 (1,1%)</b>	<b>48 (34,5%)</b>	<b>2 (1,1%)</b>	<b>1 (1,1%)</b>

SENSIBILIZACIÓN ALIMENTOS	SÉSAMO	NUEZ			AVELLANA		
	nSes i 1	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 3	rCor a 10401	rCor a 8	rCor a 9
No sensibilizados	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Monosensibilizados	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	5 (26,3%)	1 (4,3%)	3 (13%)	0 (0%)
Sensibilizados a 2-3	4 (7,8%)	1 (2,5%)	7 (17,5%)	18 (45%)	2 (3,9%)	17 (33,3%)	0 (0%)
Polisensibilizados >3	8 (7,6%)	4 (4,3%)	5 (5,4%)	34 (37%)	7 (6,7%)	40 (38,5%)	1 (1%)
<b>N TOTAL</b>	<b>12 (6,7%)</b>	<b>6 (3,2%)</b>	<b>13 (6,8%)</b>	<b>65 (34,2%)</b>	<b>10 (5,6%)</b>	<b>60 (33,7%)</b>	<b>1 (0,6%)</b>

**TABLA 52.** Número de sensibilizaciones a alimentos de los pacientes alérgicos a frutas.

En este estudio resultó ser más predominante la sensibilización al Pru p 3 del melocotón (51,7%), al Jug r 3 de la nuez (34,2%), al nAra h 9 del cacahuete (34,5%) y al rCor a 8 de la avellana (33,7%). No se observó significación estadística para ningún alimento ( $p>0.05$ )

Los pacientes polisensibilizados a frutas presentaron un mayor porcentaje de sensibilización a alimentos en el caso del sésamo (7,6%), Jug r 1 de la nuez (4,3%), rCor a 8 de la avellana (38,5%), nAra h 6 del cacahuete (11,2%), manzana (6,7%) y los dos alérgenos moleculares del melocotón, rPru p 1 y rPru p 3 con 6,7% y 54,8% respectivamente. Por otra parte, Jug r 2 y Jug r 3 de la nuez (17,5% y 45% respectivamente), nAra h 9 del cacahuete (41,7%) y nAct d 2 del kiwi (13,7%) presentaron unos porcentajes mayores en los pacientes sensibilizados a dos o tres frutas.

- **PACIENTES ALÉRGICOS A PÓLENES CON SENSIBILIZACIÓN A PÓLENES**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron pruebas diagnósticas, posibilitando la clasificación de estos pacientes en cuatro grupos diferenciados: pacientes no sensibilizados a pólenes, pacientes sensibilizados a un único polen, pacientes sensibilizados a dos o más pólenes y pacientes sensibilizados a más de tres pólenes.

SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	GRAMÍNEAS							
	nCynd1	rPhlp1	rPhlp11	rPhlp12	rPhlp2	nPhlp4	nPhlp5	nPhlp6
No sensibilizados	8 (10,4%)	10 (13%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	6 (7,8%)	4 (5,2%)	2 (2,6%)
Monosensibilizados	17 (37,8%)	20 (44,4%)	1 (2,2%)	4 (8,9%)	6 (13,3%)	9 (20%)	9 (20%)	4 (8,9%)
Sensibilizados a 2-3	11 (24,4%)	12 (26,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	4 (8,9%)	5 (11,1%)	5 (11,1%)	3 (6,7%)
Polisensibilizados >3	59 (46,1%)	63 (49,2%)	11 (8,6%)	24 (18,8%)	19 (14,8%)	52 (40,6%)	34 (26,6%)	20 (15,7%)
<b>N TOTAL</b>	<b>95 (32,2%)</b>	<b>105 (35,6%)</b>	<b>14 (4,7%)</b>	<b>31 (10,5%)</b>	<b>31 (10,5%)</b>	<b>72 (24,4%)</b>	<b>52 (17,6%)</b>	<b>29 (9,9%)</b>

SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	GRAMÍNEAS	ABEDUL			CIPRÉS	CHENOPODIUM
	nPhlp7	rBetv1	rBetv2	rBetv4	nCupa1	Chea1
No sensibilizados	4 (5,2%)		3 (3,9%)	4 (5,2%)	13 (16,9%)	0 (0%)
Monosensibilizados	3 (6,7%)	2 (4,4%)	5 (11,1%)	3 (6,7%)	18 (40%)	1 (2,9%)
Sensibilizados a 2-3	0 (0%)	2 (4,4%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (24,4%)	1 (4,3%)
Polisensibilizados >3	16 (12,5%)	7 (5,5%)	36 (28,1%)	13 (10,2%)	49 (38,3%)	12 (15%)
<b>N TOTAL</b>	<b>23 (7,8%)</b>	<b>11 (3,7%)</b>	<b>44 (14,9%)</b>	<b>20 (6,8%)</b>	<b>91 (30,8%)</b>	<b>14(7,2%)</b>

SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	OLIVO				PLÁTANO DE SOMBRA		
	nOle e 1	nOle e 7	nOle e 9	nOle e 2	rPla a 1	rPla a 2	rPla a 3
No sensibilizados	23 (29,9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,7%)	0 (0%)	8 (10,4%)	13 (23,6%)
Monosensibilizados	21 (47,7%)	4 (11,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)	13 (28,9%)	8 (22,9%)
Sensibilizados a 2-3	18 (40%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (24,4%)	5 (21,7%)
Polisensibilizados >3	73 (57%)	21 (26,3%)	11 (13,8%)	11 (12,6%)	2 (1,6%)	31 (24,2%)	25 (31,6%)
<b>N TOTAL</b>	<b>135 (45,9%)</b>	<b>27 (13,9%)</b>	<b>13 (6,7%)</b>	<b>13 (7,9%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>63 (21,4%)</b>	<b>51 (26,6%)</b>

**TABLA 53.** Número de sensibilizaciones a pólenes de los pacientes alérgicos a pólenes.

\*Las casillas sombreadas en azul expresan significación estadística ( $p < 0.05$ )

En este caso los alérgenos moleculares causantes de una mayor sensibilización alérgica fueron el nOle e 1 del olivo (45,9%), el rPhl p 1 de las gramíneas (35,6%), el nArt v 3, alérgeno minoritario de la artemisia (32,5%), y el nCup a 1 del ciprés (30,8%).

Un gran número de pacientes polisensibilizados a diversos pólenes presentaron sensibilización estadísticamente significativa con el nOle e 1 y nOle e 7 ( $p < 0,05$ ). Los pacientes polisensibilizados a más de tres pólenes tenían valores altos en los alérgenos nCyn d 1, rPhl p 1, nPhl p 4 y nPhl p 5 de las gramíneas, en el ciprés, la salsola, el rPla a 3 del plátano de sombra, el nArt v 3 de la artemisia y el rBetv2 del abedul.

La significación estadística se contrastó en el caso de todos los alérgenos moleculares de las gramíneas a excepción de rPhl p 11, para el *Chenopodium* spp., el ciprés, para todos los alérgenos moleculares del olivo a excepción del nOle e 2, al Plaa2 del plátano de sombra y para el rBet v 2 del abedul, ( $p < 0,05$ ).

- **PACIENTES ALÉRGICOS A POLENES CON SENSIBILIZACIÓN A ALIMENTOS**

Entre los pacientes sensibilizados a un determinado tipo de polen, parece haber diferencias relativas al número de sensibilizaciones alimentarias que el paciente desarrolla, existiendo diferencias estadísticamente significativas para el alérgeno molecular Jug r 2 correspondiente a la avellana y al alérgeno molecular del cacahuete, nAra h 6 ( $p < 0,05$ ) (Tabla 54)

SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	CACAHUETE		NUEZ		
	nAra h 6	nAra h 9	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 3
No sensibilizados	0 (0%)	12 (21,8%)	1 (1,8%)	0 (0%)	20 (35,7%)
Monosensibilizados	0 (0%)	8 (22,9%)	1 (2,9%)	4 (11,4%)	7 (20%)
Sensibilizados a 2-3	2 (8,7%)	9 (39,1%)	1 (4,3%)	0 (0%)	11 (47,8%)
Polisensibilizados >3	11 (13,8%)	28 (35%)	3 (3,8%)	10 (12,5%)	28 (35%)
<b>N TOTAL</b>	<b>13 (6,7%)</b>	<b>57 (29,5%)</b>	<b>6 (3,1%)</b>	<b>14 (7,2%)</b>	<b>66 (34%)</b>

SENSIBILIZACIÓN PÓLENES	KIWI			MANZANA	MELOCOTÓN	
	nAct d 1	nAct d 2	nAct d 8	rMal d 1	rPru p 1	rPru p 3
No sensibilizados	3 (3,9%)	6 (7,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	30 (39%)
Monosensibilizados	1 (2,2%)	6 (13,3%)	0 (0%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)	20 (45,5%)
Sensibilizados a 2-3	4 (8,9%)	4 (8,9%)	0 (0%)	3 (6,7%)	5 (11,1%)	27 (60%)
Polisensibilizados >3	5 (3,9%)	14 (11%)	1 (0,8%)	8 (6,3%)	9 (7%)	61 (47,7%)
<b>N TOTAL</b>	<b>13 (4,4%)</b>	<b>30 (10,2%)</b>	<b>1 (0,3%)</b>	<b>14 (4,7%)</b>	<b>16 (5,4%)</b>	<b>138 (46,9%)</b>

**TABLA 54.** Número de sensibilizaciones a alimentos de los pacientes alérgicos a pólenes.

\*La casilla sombreada en azul expresa significación estadística ( $p < 0,05$ )

El alérgeno Pru p 3 del melocotón, continuó siendo el alérgeno molecular predominante en las sensibilizaciones alimentarias de los pacientes alérgicos a polen, seguido del Jug r 3 de la nuez, del rCor a 8 de la avellana y del nAra h 9 del cacahuete.

Destacó la sensibilidad de los pacientes alérgicos a más de tres pólenes hacia el Jug r 2 de la nuez, hacia el nAra h 6 del cacahuete, también para el nAct d 2 del kiwi y para la avellana. Resultó importante el aumento de sensibilidad a los dos alérgenos moleculares del melocotón (rPru p 1 y rPru p 3) en los pacientes sensibilizados a dos o tres pólenes (11% y 60% respectivamente)

## ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Estudio: **Perfil de sensibilización y reactividad cruzada entre alérgenos de tipo LTPs y profilinas de diferentes pólenes y frutas en sujetos alérgicos a frutas en España**

La alergia a alimentos de origen vegetal es la causa más frecuente de alergia a alimentos en la población española y su frecuencia está aumentando. Sin embargo, al ser un tipo de alergia relativamente nuevo, existen muchos aspectos poco conocidos. de la alergia a alimentos vegetales, y más concretamente a frutas.

El estudio, en el que le invitamos a participar a ti/usted / a su hijo/a, es un proyecto científico promovido por el Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo (PI 08/1892). Tú/usted,/su hijo/a ha sido seleccionado porque padece alergia a alimento/s de tipo frutas. Con este estudio se pretende llegar a conocer la el perfil de los alérgenos que intervienen en la alergia a frutas y su reactividad cruzada, las diferencias existentes entre las diferentes áreas geográficas y la influencia que tiene la alergia a polen sobre este tipo de alergia. Esto nos permitirá conocer los alérgenos, que son parte del alimento responsable de la reacción alérgica, para poder disponer en un futuro de un material adecuado para utilizarlo en las técnicas diagnósticas (pruebas cutáneas, pruebas de laboratorio).

En este estudio van a participar 11 centros clínicos distribuidos por toda España.

Si usted o su hijo/a accede en participar, se le someterá a un estudio alergológico que consistirá en la realización de pruebas cutáneas, y una extracción de sangre para verificar los anticuerpos IgE frente a las frutas y pólenes a los que usted refiere presentar síntomas, y si es necesario , y siempre que no entrañe riesgo a la prueba de tolerancia del alimento sospechoso y dudoso.

Una parte de la muestra de sangre extraída, se enviará al Biobanco de la RED nacional de Investigación de Reacciones Adversa a Alimentos y Fármacos (Riraaf) para su posterior procesado y estudio de los alérgenos moleculares de frutas y pólenes, que nos dará información del perfil de alergia, y de la reactividad que existe entre pólenes, frutas y los alérgenos comunes llamados panalergenos.

Las pruebas cutáneas consisten en la realización de una pequeña punción sobre la piel (prick) con los diferentes pólenes y/o alimentos implicados. Esta prueba se realiza habitualmente para diagnosticar cualquier tipo de alergia a alimentos o inhalantes y no se aparta de las que se realizarían en la práctica habitual para determinar su alergia.

Además a ti/ usted/ a su hijo/a se extraerá un volumen de sangre algo superior a la que se precisa para realizar los estudios de laboratorio de rutina para su diagnóstico de IgE específica a alimentos y pólenes, según el siguiente esquema:

- 6-12 años de edad: 10 ml adicional
- >12 años de edad: 20 ml de sangre adicional

Los riesgos de esta técnica son los habituales de una extracción de sangre de rutina, que suelen ser mínimos y leves como hematoma local, mareo o ligero dolor.

La prueba de tolerancia con el alimento con el que se sospecha que usted o su hijo/hija pueda tener algún tipo de reacción, consiste en la administración de cantidades crecientes del alimento, en ocasiones enmascarado, para determinar si se producen los síntomas. Esta prueba se realiza en el Servicio de Alergia y tiene una duración de unas 2 horas. Puede reproducir, en caso de ser positiva, los síntomas que Vd., refiere de su alergia. Con frecuencia suelen ser locales, picor de boca, faringeo, habones alrededor de la boca, hinchazón de labios, y otras veces generales como vómitos e incluso, con menos frecuencia, urticaria generalizada, mareo y malestar general. Excepcionalmente las reacciones pueden ser graves.

En todo momento se evitará reproducir, mediante esta técnica, reacciones graves o repetidas, dado que esto se establece como criterio de exclusión para la realización de esta técnica.

Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido continuamente con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.

Al ser un estudio epidemiológico (características de la enfermedad en la población) y de investigación de laboratorio, no anticipamos ningún beneficio directo para ti, usted/su hijo/a, aunque los resultados de la sensibilización a los alérgenos moleculares y la reactividad cruzada entre frutas y pólenes, podrán ser consultados por su médico si lo necesita para su cuidado o diagnóstico. Esperamos que la información obtenida nos haga conocer mejor la alergia a alimentos tipo frutas, y en un futuro nos ayude a desarrollar unas técnicas diagnósticas y un tratamiento más adecuado de esta enfermedad.

Se garantiza la confidencialidad, tanto de la recogida de muestras como en la obtención de los resultados, según la legislación sobre protección de datos vigentes en España. Ningún participante en el estudio será identificado cuando se comuniquen los resultados en publicaciones o reuniones científicas

No existe compensación económica por participar en el estudio.



Titulo del estudio:

**Perfil de sensibilización y reactividad cruzada entre alérgenos de tipo LTPs y profilinas de diferentes pólenes y frutas en sujetos alérgicos a frutas en España**

Yo

(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: El Dr.

(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio.
  - Cuando quiera
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre del participante/tutor

\_\_\_\_\_

Fecha/ firma del participante

\_\_\_\_\_

Nombre del médico responsable

\_\_\_\_\_

Fecha/ firma del médico responsable

\_\_\_\_\_

Titulo del estudio:

**Perfil de sensibilización y reactividad cruzada entre alérgenos de tipo LTPs y profilinas de diferentes pólenes y frutas en sujetos alérgicos a frutas en España**

Yo

(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: El Dr.

(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio.
  - Cuando quiera
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre del participante/tutor

---

Fecha/ firma del participante

---

Nombre del médico responsable

---

Fecha/ firma del médico responsable

---

Titulo del estudio:

**Perfil de sensibilización y reactividad cruzada entre alérgenos de tipo LTPs y  
profilinas de diferentes pólenes y frutas en sujetos alérgicos a frutas en  
España**

Yo

(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: El Dr.

(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio.
- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Nombre del participante/tutor

---

Fecha/ firma del participante

---

Nombre del médico responsable

---

Fecha/ firma del médico responsable

**ANEXO II. Cuestionario de alergia a frutas****HISTORIA GENERAL I**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Iniciales: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Sexo:  Hombre  Mujer

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_ ¿Desde  
cuando? \_\_\_\_\_ (años)

Profesión: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**1. FRUTAS CON LAS QUE TIENE SINTOMAS O (si es un control)LAS QUE COME DE HABITUAL:**

1		6		11	
2		7		12	
3		8		13	
4		9		14	
5		10		15	

**2. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALERGIA:**

	Sí	No
Rinitis		
Asma		
Dermatitis atópica		
Alergia alimentos		

**3. ANTECEDENTES PERSONALES DE ALERGIA:**

	Sí	No
Dermatitis atópica		
Rinitis extrínseca		
Asma extrínseco		

**HISTORIA GENERAL II**

**4. ALERGIA RESPIRATORIA:****a. ¿Tiene alergia al polen?** Sí     No**b. ¿Tiene síntomas oculonasales?** Sí, época del año:  No

enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre
-------	---------	-------	-------	------	-------	-------	--------	------------	---------	-----------	-----------

Año de inicio: \_\_\_\_\_

**b. ¿Tiene también asma?** Sí, época del año:  No

enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre
-------	---------	-------	-------	------	-------	-------	--------	------------	---------	-----------	-----------

Año de inicio: \_\_\_\_\_

**c. ¿Ha recibido inmunoterapia?** Sí  No

¿con qué alergen(s)?:

gram	olea	Cupresá ceas	platanus	parietaria	Chenoama rantáceas	ácaros	epitelios	hongos
------	------	-----------------	----------	------------	-----------------------	--------	-----------	--------

Duración IT: \_\_\_\_\_

Ultimo año IT: \_\_\_\_\_

**5. ¿TIENE PROBLEMAS AL CONTACTO CON EL LATEX?** Sí     Urticaria de contacto     dermatitis de contacto     RC     asma No

Rellenar uno de los siguientes cuestionarios para cada alimento que refiera el paciente.

En el caso de pacientes polínicos y controles sin alergia a frutas: PASAR DIRECTAMENTE a la pregunta 11<sup>a</sup>, preguntando por las frutas de más consumo, incluido siempre el melocotón.

A

**FRUTA:** \_\_\_\_\_ **Número:** \_\_\_\_\_ **NHC:** \_\_\_\_\_

1. ¿Qué tipo de síntomas tiene con este alimento? Número de veces
- a. **Síntomas orales**
- χ Síndrome de alergia oral .....
- b. **Síntomas cutáneos**
- χ Urticaria .....
- χ Angioedema .....
- χ Urticaria de contacto .....
- c. **Síntomas digestivos**
- χ Náuseas .....
- χ Vómitos .....
- χ Epigastria / pirosis .....
- χ Dolor abdominal .....
- χ Diarrea .....
- d. **Síntomas respiratorios**
- χ Asma .....
- χ Rinoconjuntivitis .....
- e. **Anafilaxia** **Nº veces** **Clasificar los**
- síntomas**
- χ Anafilaxia ( dos o más órganos implicados) ..... χ sólo local
- χ AIE (anafilaxia inducida por ejercicio) ..... χ local +
- sistémico
- χ Shock anafiláctico ..... χ sólo sistémico
- f. **Otros síntomas**
- Explicar: \_\_\_\_\_

2. Año de comienzo de los síntomas: \_\_\_\_\_

3. Tiempo transcurrido desde la última reacción:

    χ Días .....      χ Meses .....      χ Años .....

4. ¿Cuánto tiempo tardan los síntomas en aparecer tras la ingesta?

< 5 minutos	5-30 minutos	30-60 minutos	> 60
-------------	--------------	---------------	------



**A rellenar obligatoriamente lo siguiente en los controles con las frutas de más consumo, además de en los alérgicos a frutas**

**CONSUMO**

**11. ¿En que época toma o tomaba esta fruta?**

- Por temporadas Temporada:
- Regularmente (todo el año)
- Ocasional

**12. ¿Qué procedencia tenía la fruta?**

- No la conocía
- La conocía y era de mi zona de otra zona de España
- Directa del árbol

**13. ¿Cómo comía la fruta?**

- Tras las comidas
- De aperitivo (antes de las comidas)
- A cualquier hora

**14. ¿Come fruta o algún alimento con fruta antes o inmediatamente después de realizar ejercicio?**

- Si
- No
- A veces

**Otros comentarios:**



**RESUMEN:** ¿Tiene síntomas con los siguientes alimentos? (rellenar una sola hoja por paciente)

a) Rellenar obligatoriamente FRUTAS

	sí	no	no sabe
Melocotón			
Manzana			
Pera			
Albaricoque			
Ciruela			
Cereza			
Fresa			
Nectarina			
Fresquilla			
Paraguaya			
Níspero			
Membrillo			
Almendra			
Uva			
Kiwi			
Plátano			
Aguacate			
Piña			
Castaña			
Mango			
Melón			
Sandía			
Naranja			
Mandarina			
Limón			
Pomelo			
Higo			
Granada			
Chirimoya			
Coco			
Avellana			
Nuez			

b) Rellenar si procede: OTROS

	sí	no	No sabe
Garbanzo			
Lenteja			
Alubia			
Guisante			
Sésamo			
Soja			
Alcachofa			
Endivia			
Pipa girasol			
Lechuga			
Manzanilla			
Brécol			
Coliflor			
Mostaza			
Repollo			
Acelga			
Espinaca			
Remolacha			
Ajo			
Cebolla			
Puerro			
Berenjena			
Patata			
Pimiento			
Tomate			
Apio			
Zanahoria			
Calabacín			
Calabaza			
Pepino			
Pistacho			
Anacardo			

Cacahuete			
-----------	--	--	--

--	--	--	--

**DIAGNOSTICO FINAL DE ALERGIA**, por historia clínica y/o confirmado por **provocación oral**,  
 si indicada (columna PO) (rellenar una sola hoja por paciente)

	SI		NO	NC
	HC	PO		
Melocotón				
Manzana				
Pera				
Albaricoque				
Ciruela				
Cereza				
Fresa				
Nectarina				
Fresquilla				
Paraguaya				
Níspero				
Membrillo				
Almendra				
Uva				
Kiwi				
Plátano				
Aguacate				
Piña				
Castaña				
Mango				
Melón				
Sandía				
Naranja				
Mandarina				
Limón				
Pomelo				
Higo				
Granada				
Chirimoya				
Coco				
Avellana				
Nuez				
Cacahuete				

HC: historia clínica, PO: provocación oral, NC: no concluyente

Dejar en blanco las casillas de los alimentos con los que el paciente no haya presentado reacciones adversas



**ANEXO III. PRUEBAS CUTANEAS E IGE TOTAL Y ESPECIFICA: PRUEBAS CUTANEAS FRUTAS I**

Nº de identificación del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_

Pegar las cintas adhesivas de cada brazo:

<b>LADO CUBITAL</b>		<u>diámetro medio</u>	<b>LADO RADIAL</b>	
	<b>Melocotón</b> (D+d)/2: _____	<u>TODO ALK</u> _____		<b>Melón</b> (D+d)/2: _____
	<b>Manzana</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Uva</b> (D+d)/2: _____
	<b>Cereza</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Kiwi</b> (D+d)/2: _____
	<b>Pera (No ALK)</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Plátano</b> (D+d)/2: _____
	<b>Plátano</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Pera</b> (D+d)/2: _____
	<b>Kiwi</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Cereza</b> (D+d)/2: _____
	<b>Uva (No ALK)</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Manzana</b> (D+d)/2: _____
	<b>Melón</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Melocotón</b> (D+d)/2: _____

**PRUEBAS CUTANEAS FRUTAS II**

Nº de identificación del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_

Pegar las cintas adhesivas de cada brazo:

<b>LADO CUBITAL</b>		<b>diámetro medio</b>	<b>LADO RADIAL</b>	
	<b>Naranja</b> (D+d)/2: _____	<b>TODO ALK</b> _____		<b>Profilina (Palmera)</b> (D+d)/2: _____
	<b>Olivo</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Plátano Orient</b> (D+d)/2: _____
	<b>Gramíneas (Lolium)</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Artemisa</b> (D+d)/2: _____
	<b>Salsola</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Parietaria</b> (D+d)/2: _____
	<b>Parietaria</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Salsola</b> (D+d)/2: _____
	<b>Artemisa</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Gramíneas</b> (D+d)/2: _____
	<b>Plátano Orient</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Olivo</b> (D+d)/2: _____
	<b>Profilina (Palmera)</b> (D+d)/2: _____	_____		<b>Naranja</b> (D+d)/2: _____

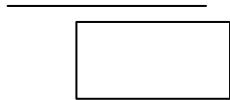
\_\_\_\_\_

**PRUEBAS CUTANEAS FRUTAS III**

Nº de identificación del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_

Pegar las cintas adhesivas de cada brazo:

<b>LADO CUBITAL</b>		<b>diámetro medio</b>	<b>LADO RADIAL</b>	
	<b>Salino</b> (D+d)/2: _____			<b>Histamina</b> (D+d)/2: _____
	<b>Abedul LETI(Betula)</b> (D+d)/2: _____			<b>Polcalcina</b> (D+d)/2: _____
	<b>Plantago LETI</b> (D+d)/2: _____			<b>Aguacate</b> (D+d)/2: _____
	<b>Cacahuete</b> (D+d)/2: _____			<b>Cipres</b> (D+d)/2: _____
	<b>Cipres</b> (D+d)/2: _____			<b>Cacahuete</b> (D+d)/2: _____
	<b>Polcalcina</b> (D+d)/2: _____			<b>Plantago</b> (D+d)/2: _____
	<b>Aguacate</b> (D+d)/2: _____			<b>Betula</b> (D+d)/2: _____
	<b>Histamina</b> (D+d)/2: _____			<b>Salino</b> (D+d)/2: _____



**PRUEBAS CUTANEAS FRUTAS IV: Añadir Prick con los otros extractos o Prick-Prick con otras frutas si tiene síntomas.**

Nº de identificación del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_

Pegar las cintas adhesivas de cada brazo:

LADO CUBITAL		<u>diámetro medio</u>	LADO RADIAL	
		_____		
		[ ]		
		_____		
		[ ]		
		_____		
		[ ]		
		_____		
		[ ]		
		_____		
		[ ]		

**Determinación de IgE específica** (Realizada en el diagnóstico del paciente)

Nº de identificación del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_

$\chi$  CAP FADIA system          Otro método.....

**Adjuntar fotocopia de resultados de IgE total y específica realizados al paciente durante el diagnóstico**

**Suero para guardar ( De 15 a 20 cc de sangre que produce de 12 a 16 cc de suero):**

Fecha \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ ( Por ejemplo ALC-01)

Lugar de almacenado a  $-20^{\circ}$  C \_\_\_\_\_





**CONTRAINDICACIONES DE LA PROVOCACION ORAL**

(CRAA de la SEAIC, Alergol Inmunol Clin 1999; 14: 50-62)

- Reacciones sistémicas graves o anafilácticas recientes tras la ingestión del alimento, con demostración de IgE (PC o CAP)
- Reacciones típicas, repetidas (al menos en 2 ocasiones) e inequívocas de alergia, que ocurran siempre que se ingiere el alimento, habiendo sucedido la última reacción dentro del último año
- Patologías que contraindiquen el uso de adrenalina
- Pacientes en tratamiento con fármacos betabloqueantes

**ANEXO IV: PROVOCACIÓN ORAL CON FRUTAS**

- Si no existe contraindicación se debe confirmar el diagnóstico mediante una prueba de provocación, considerándose válida la **provocación oral abierta** (especialmente si la clínica es objetivable)
- En el caso de provocación positiva en la que sólo aparezca prurito orofaríngeo o clínica subjetiva aislada, continuar hasta que el paciente ingiera una pieza de fruta entera.

**PROVOCACION ORAL con:** \_\_\_\_\_ N° paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Hora	Dosis	Síntomas	E.V.A	Tratamiento

Observaciones:

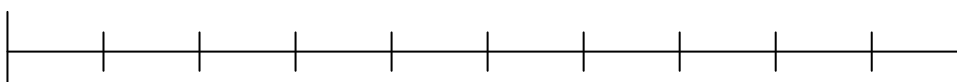
**PROVOCACION ORAL con:** \_\_\_\_\_ N° paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Hora	Dosis	Síntomas	E.V.A	Tratamiento

Observaciones:

E.V.A.: escala visual analógica de síntomas (especialmente para los síntomas subjetivos)



**ANEXO V: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN ADULTOS**

**Caso nº.....**



**FAQLQ-TF**

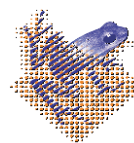
**Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia a Alimentos –  
Versión para ADULTOS**

E-mail: [dario.antolin@gmail.com](mailto:dario.antolin@gmail.com)

Tel: +34913368341



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal  
Comunidad de Madrid



UMCG



BKK

**INSTRUCCIONES:**

Las siguientes preguntas son acerca de la influencia que tiene en su calidad de vida la alergia a alimentos. Responda cada pregunta marcando con una x la casilla correspondiente a la opción adecuada. Puede elegir entre las siguientes respuestas:

- 0. Nada
- 1. Casi nada
- 2. Algo
- 3. Regular
- 4. Bastante
- 5. Mucho
- 6. Muchísimo

Díganos cuánto <u>le molestan</u> las siguientes situaciones por su alergia a alimentos	0	1	2	3	4	5	6
1 ¿Cuánto le molesta estar alerta sobre lo que come?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 ¿Cuánto le molesta poder comer menos cosas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ¿Cuánto le molesta estar limitado en los productos que puede comprar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 ¿Cuánto le molesta tener que leer las etiquetas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 ¿Cuánto le molesta la sensación de controlar menos lo que come, cuando lo hace fuera de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 ¿Cuánto le molesta no poder aceptar siempre una invitación para quedarse a comer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 ¿Cuánto le molesta defraudar a la gente cuando están haciendo un esfuerzo para adaptarse a su alergia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 ¿Cuánto le molesta no poder aceptar invitaciones espontáneas para quedarse a comer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 ¿Cuánto le molesta no poder probar todos los alimentos, cuando come fuera de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 ¿Cuánto le molesta no poder comer tantas veces fuera de casa como le gustaría?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 ¿Cuánto le molesta tener que comprobar personalmente cada uno de los alimentos, cuando come fuera de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 ¿Cuánto le molesta dudar si comer un producto cuando no esta seguro de sus ingredientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Díganos cuánto <u>le molestan</u> las siguientes situaciones por su alergia a alimentos</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
13 ¿Cuánto le molesta que cambien los ingredientes de los alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 ¿Cuánto le molesta que las etiquetas sean incompletas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 ¿Cuánto le molesta que la letra del etiquetado sea muy pequeña?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 ¿Cuánto le molesta cuando las etiquetas dicen: “Puede contener trazas de...”?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 ¿Cuánto le molesta que los ingredientes sean diferentes en el extranjero (por ejemplo cuando está de vacaciones)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 ¿Cuánto le molesta que el resto de la gente subestime sus problemas de alergia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 ¿Cuánto le molesta no saber exactamente a que alimentos es alérgico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 ¿Cuánto le molesta tener que explicar a las personas de su entorno a que es alérgico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 ¿Cuánto le molesta a su anfitrión que usted pueda tener una reacción alérgica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Debido a su alergia a alimentos, díganos cuánto <u>le preocupa...</u></b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
22 su salud.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 que las reacciones alérgicas a los alimentos sean cada vez más graves.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Debido a su alergia a alimentos, díganos cuanto le asusta...</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
24 tener una reacción alérgica.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 tomar por equivocación algo que no debe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 tener una reacción alérgica cuando come fuera de casa, a pesar de haber comentado previamente las restricciones en su dieta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Responda a las siguientes preguntas:</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
27 ¿Hasta qué punto cree <u>ser una molestia</u> cuando come fuera por ser alérgico a ciertos alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 ¿Hasta qué punto <u>se desanima</u> cuando tiene una reacción alérgica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 ¿Cuánto <u>le preocupa</u> comer algo que no ha tomado antes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Las siguientes preguntas se refieren a las posibilidades que cree usted que tiene, de que le ocurra algo, debido a su alergia a alimentos. Elija una de las respuestas proporcionadas. Van seguidas de otras dos preguntas acerca de su alergia a alimentos. Responda a cada pregunta marcando con una “x” la casilla apropiada.

- 0. nunca (0% de posibilidades)
- 1. muy pocas posibilidades
- 2. pocas posibilidades
- 3. bastantes posibilidades
- 4. muchas posibilidades
- 5. muchísimas posibilidades
- 6. con seguridad (100% de posibilidades)

Cuántas posibilidades cree que tiene de...	0	1	2	3	4	5	6
a. comer accidentalmente algo a lo que es alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. sufrir una reacción grave si de forma accidental come algo a lo que es alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. morir si , de forma accidental, come algo a lo que es alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. no poder manejar de forma adecuada una reacción alérgica si tomase, accidentalmente, algo a lo que es alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e. ¿Cuántos productos debe evitar por su alergia a alimentos?

- Casi ninguno
- Muy pocos
- Unos pocos
- Algunos
- Muchos
- Muchísimos
- Casi todos

f. ¿De qué manera afecta la alergia a alimentos a su vida social?

- apenas
- muy poco
- poco
- algo
- bastante
- mucho
- muchísimo

Para finalizar, una serie de preguntas generales acerca de su alergia a alimentos. Marque con una “x” la casilla adecuada.

- 1. Fecha de hoy .....-.....-.....(dd-mm-aaaa)
- 2. Fecha de nacimiento .....-.....-.....(dd-mm-aaaa)
- 3. Sexo  Hombre  Mujer

**4. ¿A qué alimento es alérgico?***(¡Puede marcar varias casillas!)*

- |  |                                |                                  |                                   |
|--|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Cacahuete         | <input type="checkbox"/> Huevo | <input type="checkbox"/> Sésamo  | <input type="checkbox"/> Apio     |
| <input type="checkbox"/> Frutos secos      | <input type="checkbox"/> Trigo | <input type="checkbox"/> Pescado | <input type="checkbox"/> Frutas   |
| <input type="checkbox"/> Leche             | <input type="checkbox"/> Soja  | <input type="checkbox"/> Marisco | <input type="checkbox"/> Verduras |
| <input type="checkbox"/> Otros, citar..... |                                |                                  |                                   |

**5. ¿Qué le pasó en el peor ataque de alergia que tuvo?***(¡Puede marcar varias casillas!)*

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> picor de boca       | <input type="checkbox"/> ojos rojos                   | <input type="checkbox"/> empeoramiento de las lesiones de la piel (eczema) |
| <input type="checkbox"/> picor de garganta   | <input type="checkbox"/> garganta inflamada           | <input type="checkbox"/> dolor de estómago                                 |
| <input type="checkbox"/> picor de oídos      | <input type="checkbox"/> dificultad para tragar       | <input type="checkbox"/> vómitos   |
| <input type="checkbox"/> picor de lengua     | <input type="checkbox"/> ronquera                     | <input type="checkbox"/> retortijones                                      |
| <input type="checkbox"/> picor de labios     | <input type="checkbox"/> algún problema para respirar | <input type="checkbox"/> diarrea   |
| <input type="checkbox"/> lengua hinchada     | <input type="checkbox"/> falta de aire                | <input type="checkbox"/> nauseas   |
| <input type="checkbox"/> labios hinchados    | <input type="checkbox"/> pitos en el pecho            | <input type="checkbox"/> palpitaciones                                     |
| <input type="checkbox"/> agüilla en la nariz | <input type="checkbox"/> tos                          | <input type="checkbox"/> visión borrosa                                    |
| <input type="checkbox"/> nariz taponada      | <input type="checkbox"/> picor de piel                | <input type="checkbox"/> no poder estar de pie                             |
| <input type="checkbox"/> estornudos          | <input type="checkbox"/> rojez                        | <input type="checkbox"/> mareo   |
| <input type="checkbox"/> picor de ojos       | <input type="checkbox"/> la piel hinchada             | <input type="checkbox"/> tensión arterial baja                             |
| <input type="checkbox"/> lagrimeo            | <input type="checkbox"/> urticaria/granos             | <input type="checkbox"/> pérdida de conocimiento                           |

**6. ¿Qué alimento le produjo esa reacción tan grave?**

.....  
 ...

**7. ¿Cuánto tiempo hace que le pasó esa reacción tan grave?**

.....  
 ...

**8. ¿Quién le diagnosticó su alergia a alimentos?**

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> usted mismo          | <input type="checkbox"/> el alergólogo  | <input type="checkbox"/> Otro médico     |
| <input type="checkbox"/> el médico de familia | <input type="checkbox"/> el dermatólogo | <input type="checkbox"/> Otro, como..... |
| <input type="checkbox"/> el dietista          | <input type="checkbox"/> el pediatra    | .....                                    |

**9. ¿Le han recetado adrenalina autoinyectable (Adreject)? Si No**

**ANEXO VI: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN ADOLESCENTES**

Caso nº...



**FAQLQ-TF**

**Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia a Alimentos –  
Versión para ADOLESCENTES**

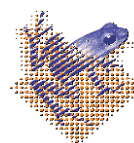
**(12-17 años)**

E-mail: [dario.antolin@gmail.com](mailto:dario.antolin@gmail.com)

Tel: +34913368341



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal  
Comunidad de Madrid



UMCG



BKK

	0	1	2	3	4	5	6
<b>Dinos cuanto <u>te molestan</u> las siguientes situaciones por tu alergia a alimentos</b>							
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	0	1	2	3	4	5	6
<b>Dinos cuanto <u>te molestan</u> las siguientes situaciones por tu alergia a alimentos</b>							
13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



<b>Cuanto te asusta , debido a tu alergia a alimentos, tener ...</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
19 una reacción alérgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 comer sin querer algo que no debes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 comer algo que no habías probado antes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Responde a las siguientes preguntas:</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
22 <i>¿Te desanimas</i> cuando tienes una reacción alérgica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 <i>¿Te sientes decepcionado</i> cuando los demás no tienen en cuenta tu alergia a algunos alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Las siguientes preguntas se refieren a las posibilidades que tú piensas que tienes, de que te ocurra algo por tu alergia a los alimentos. Elige una de las respuestas proporcionadas. Van seguidas de otras dos preguntas acerca de su alergia a alimentos. Responde a cada pregunta marcando con una “x” la casilla apropiada.

0. nunca (0% de posibilidades)
1. muy pocas posibilidades
2. pocas posibilidades
3. bastantes posibilidades
4. muchas posibilidades
5. muchísimas posibilidades
6. con seguridad (100% de posibilidades)

<b>Cuántas posibilidades crees que tienes de...</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
a. comer accidentalmente algo a lo que eres alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. sufrir una reacción grave si tomas algo a lo que eres alérgico de forma accidental.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. morirte si comes de forma accidental algo a lo que eres alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. no poder manejar de forma adecuada una reacción alérgica si tomases, por accidente algo a lo que eres alérgico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**e. ¿Cuántos productos debes evitar por tu alergia a alimentos?**

- Casi ninguno
- Muy pocos
- Unos pocos
- Algunos
- Muchos
- Muchísimos
- Casi todos

**f. ¿De qué manera afecta la alergia a alimentos a tu vida social?**

- apenas
- muy poco
- poco
- algo
- bastante
- mucho
- muchísimo

Para finalizar, una serie de preguntas generales acerca de tu alergia a alimentos. Marca con una “x” la casilla adecuada.

- 1. Fecha de hoy** .....-.....-.....(dd-mm-aaaa)  
**2. Fecha de nacimiento** .....-.....-.....(dd-mm-aaaa)  
**3. Soy**  Chico  Chica

**4. ¿A que alimento eres alérgico?**  
*(¡Puedes marcar varias casillas!)*

- |  |                                |                                  |                                   |
|--|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Cacahuete         | <input type="checkbox"/> Huevo | <input type="checkbox"/> Sésamo  | <input type="checkbox"/> Apio     |
| <input type="checkbox"/> Frutos secos      | <input type="checkbox"/> Trigo | <input type="checkbox"/> Pescado | <input type="checkbox"/> Frutas   |
| <input type="checkbox"/> Leche             | <input type="checkbox"/> Soja  | <input type="checkbox"/> Marisco | <input type="checkbox"/> Verduras |
| <input type="checkbox"/> Otros, citar..... |                                |                                  |                                   |

**5. ¿Qué te pasó en el peor ataque de alergia que tuviste?**  
*(¡Puedes marcar varias casillas!)*

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> te picaba la boca          | <input type="checkbox"/> tenías los ojos rojos               | <input type="checkbox"/> te empeoraron las lesiones de la piel (eczema) |
| <input type="checkbox"/> te picaba la garganta      | <input type="checkbox"/> tenías inflamada la garganta        | <input type="checkbox"/> te dolía el estómago                           |
| <input type="checkbox"/> te picaban los oídos       | <input type="checkbox"/> te costaba tragar                   | <input type="checkbox"/> vomitabas                                      |
| <input type="checkbox"/> te picaba la lengua        | <input type="checkbox"/> estabas ronco                       | <input type="checkbox"/> tenías retortijones                            |
| <input type="checkbox"/> te picaban los labios      | <input type="checkbox"/> tenías algún problema para respirar | <input type="checkbox"/> tenías diarrea                                 |
| <input type="checkbox"/> se te hinchó la lengua     | <input type="checkbox"/> te faltaba el aire                  | <input type="checkbox"/> tenías nauseas                                 |
| <input type="checkbox"/> se te hincharon los labios | <input type="checkbox"/> tenías pitos en el pecho            | <input type="checkbox"/> te latía muy rápido el corazón                 |

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> tenías agüilla en la nariz | <input type="checkbox"/> tenías tos               | <input type="checkbox"/> no podías ver bien       |
| <input type="checkbox"/> tenías la nariz taponada   | <input type="checkbox"/> te picaba la piel        | <input type="checkbox"/> no podías estar de pie   |
| <input type="checkbox"/> estornudabas               | <input type="checkbox"/> te pusiste rojo          | <input type="checkbox"/> te mareaste              |
| <input type="checkbox"/> te picaban los ojos        | <input type="checkbox"/> se te hinchó la piel     | <input type="checkbox"/> te bajó la tensión       |
| <input type="checkbox"/> te lloraban los ojos       | <input type="checkbox"/> tuviste urticaria/granos | <input type="checkbox"/> perdiste el conocimiento |

**6. ¿Qué alimento te produjo esa reacción tan grave?**

.....  
 ...

**7. ¿Hace cuánto tiempo te pasó esa reacción tan grave?**

.....  
 ...

**8. ¿Quién te diagnosticó tu alergia a alimentos?**

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> tú mismo             | <input type="checkbox"/> el alergólogo  | <input type="checkbox"/> Otro médico     |
| <input type="checkbox"/> el médico de familia | <input type="checkbox"/> el dermatólogo | <input type="checkbox"/> Otro, como..... |
| <input type="checkbox"/> el dietista          | <input type="checkbox"/> el pediatra    | .....                                    |

**9. Te han recetado adrenalina autoinyectable (Adreject)?**

**Si**            **No**

**ANEXO VII: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS**

Caso nº...



**FAQLQ-CF**

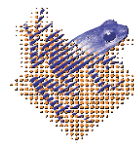
**Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia a Alimentos –  
Versión para NIÑOS  
(8 a 12 años)**

E-mail: [dario.antolin@gmail.com](mailto:dario.antolin@gmail.com)

Tel: +34913368341



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal  
Comunidad de Madrid



UMCG





BKK








Este cuestionario forma parte del proyecto EuroPrevall, un estudio europeo, multidisciplinar sobre la prevalencia, costes y bases de la alergia a alimentos en Europa. Ha sido desarrollado en el Beatrix Children's Hospita(BKK) del University Medical CenterGroningen (UMCG).



### Instrucciones

Vamos a hacerte preguntas sobre la influencia de tu alergia a alimentos en tu calidad de vida. Es importante que las respondas tú sólo. Puedes preguntar a tus padres, pero no te pueden decir qué respuesta tienes que poner. Responde a cada pregunta marcando la casilla correspondiente con una "x". Rellenar el cuestionario te llevará 5 minutos. Elige entre las siguientes respuestas:

-  Nada
-  Casi nada
-  Un poco
-  Algo
-  Bastante
-  Mucho
-  Muchísimo

### Dinos cuánto te molestan las siguientes situaciones por tu alergia a los alimentos

							
1 ¿Cuánto te molesta tener que estar siempre atento a lo que comes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 ¿Cuánto te molesta comer menos cosas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ¿Cuánto te molesta no poder comprar aquellas cosas que te gustan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 ¿Cuánto te molesta tener que leer las etiquetas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 ¿Cuánto te molesta no poder aceptar algunas comidas, cuando estás con otras personas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 ¿Cuánto te molesta no poder quedarte a comer en casa de otra gente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 ¿Cuánto te molesta no poder probar comidas, cuando comes fuera de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 ¿Cuánto te molesta tener que avisar antes de lo que no puedes comer, cuando no comes en tu casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 ¿Cuánto te molesta tener que fijarte tu mismo en todo lo que comes, cuando comes fuera de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 ¿Cuánto te molesta tener que comer con miedo una comida si no estas seguro de sus ingredientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 ¿Cuánto te molesta tener cuidado para no tocar algunos alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 ¿Cuánto te molesta no poder coger nada cuando alguien invita en el colegio a chucherías?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-  Nada
-  Casi nada
-  Un poco
-  Algo
-  Bastante
-  Mucho
-  Muchísimo

**Dinos cuánto te molestan las siguientes situaciones por tu alergia a los alimentos**



13 ¿Cuánto te molesta que las cosas de las que están hechas los alimentos cambien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 ¿Cuánto te molesta cuando las etiquetas dicen: “Puede contener trazas de...”?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 ¿Cuánto te molesta tener que explicar a las personas que te rodean que eres alérgico a alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 ¿Cuánto te molesta que las personas que te rodean olviden que eres alérgico a alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 ¿Cuánto te molesta que otra gente coma cosas a las que tú eres alérgico cuando estás con ellos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 ¿Cuánto te molesta no conocer a qué saben las cosas que no puedes comer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Por tener alergia a algunos alimentos , ...**



19 ¿Cuánto <u>miedo</u> te da tener una reacción alérgica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 ¿Cuánto <u>miedo</u> te da comer, sin querer, algo que no debes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 ¿Cuánto <u>miedo</u> te da comer algo que nunca habías probado antes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 ¿Cuánto <u>miedo</u> te da que nunca dejes de tener alergia a alimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Responde a las siguientes preguntas:**



23 ¿Te *pones triste* cuando la gente no tiene en cuenta que tienes alergia a algunos alimentos?

24 ¿Te *pone triste* tener alergia a alimentos?

Las siguientes preguntas son acerca de las posibilidades que tú piensas que tienes, de que te ocurra algo por tu alergia a los alimentos. Elige una de las respuestas que te damos. Van seguidas de otras dos preguntas sobre tu alergia a alimentos. Responde cada pregunta marcando con una “x” la opción adecuada.

- 0. ninguna (0% de posibilidades)
- 1. muy pocas posibilidades
- 2. pocas posibilidades
- 3. bastantes posibilidades
- 4. muchas posibilidades
- 5. muchísimas posibilidades
- 6. con seguridad (100% de posibilidades)

**Cuántas posibilidades crees que tienes de ...**

**0 1 2 3 4 5 6**

a. Tomar sin querer algo a lo que eres alérgico.

b. Tener una reacción grave si tomas, sin querer, algo a lo que eres alérgico.

c. Morirte si comes, sin querer, algo a lo que eres alérgico.

d. No saber que hacer, si tienes una reacción grave por comer, sin querer, algo a lo que eres alérgico.

e. **¿Cuántos alimentos no puedes comer por tu alergia a alimentos?**

- casi ninguno
- muy pocos
- unos pocos
- algunos
- muchos
- muchísimos
- casi todos

Todo el mundo hace cosas con otras personas, por ejemplo;

- jugar con amigos
- ir a una fiesta de cumpleaños
- ir de visita
- quedarse a comer en casa de alguien o comer fuera.

**f. ¿Cómo te afecta que tengas alergia a algunos alimentos cuando te juntas con otras personas?**

- tan poco, que ni me entero
- muy poco
- poco
- algo
- bastante
- mucho
- muchísimo

Para finalizar, una serie de preguntas generales acerca de tu alergia a los alimentos. Marca con una "x" la casilla adecuada.

- 1. Fecha de hoy** .....-.....-.....(dd-mm-aaaa)
- 2. Fecha de nacimiento** .....-.....-.....(dd-mm-aaaa)
- 3. Soy**  **Chico**  **Chica**

**4. ¿A qué alimento eres alérgico?**  
(¡Puedes marcar varias casillas!)

- |   |                                |                                  |                                   |
|---|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Cacahuete            | <input type="checkbox"/> Huevo | <input type="checkbox"/> Sésamo  | <input type="checkbox"/> Apio     |
| <input type="checkbox"/> Frutos secos         | <input type="checkbox"/> Trigo | <input type="checkbox"/> Pescado | <input type="checkbox"/> Frutas   |
| <input type="checkbox"/> Leche                | <input type="checkbox"/> Soja  | <input type="checkbox"/> Marisco | <input type="checkbox"/> Verduras |
| <input type="checkbox"/> Otros, escribir..... |                                |                                  |                                   |



**5. ¿Qué te pasó en el peor ataque de alergia que tuviste?**  
(¡Puedes marcar varias casillas!)

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> te picaba la boca          | <input type="checkbox"/> tenías los ojos rojos               | <input type="checkbox"/> te empeoraron las lesiones de la piel |
| <input type="checkbox"/> te picaba la garganta      | <input type="checkbox"/> tenías inflamada la garganta        | <input type="checkbox"/> te dolía el estómago                  |
| <input type="checkbox"/> te picaban los oídos       | <input type="checkbox"/> te costaba tragar                   | <input type="checkbox"/> vomitabas                             |
| <input type="checkbox"/> te picaba la lengua        | <input type="checkbox"/> estabas ronco                       | <input type="checkbox"/> tenías retortijones                   |
| <input type="checkbox"/> te picaban los labios      | <input type="checkbox"/> tenías algún problema para respirar | <input type="checkbox"/> tenías diarrea                        |
| <input type="checkbox"/> se te hinchó la lengua     | <input type="checkbox"/> te faltaba el aire                  | <input type="checkbox"/> tenías nauseas                        |
| <input type="checkbox"/> se te hincharon los labios | <input type="checkbox"/> tenías pitos en el pecho            | <input type="checkbox"/> te latía muy rápido el corazón        |
| <input type="checkbox"/> tenías agüilla en la nariz | <input type="checkbox"/> tenías tos                          | <input type="checkbox"/> no podías ver bien                    |
| <input type="checkbox"/> tenías la nariz taponada   | <input type="checkbox"/> te picaba la piel                   | <input type="checkbox"/> no podías estar de pie                |
| <input type="checkbox"/> estornudabas               | <input type="checkbox"/> te pusiste rojo                     | <input type="checkbox"/> te mareaste                           |
| <input type="checkbox"/> te picaban los ojos        | <input type="checkbox"/> se te hinchó la piel                | <input type="checkbox"/> te bajó la tensión                    |
| <input type="checkbox"/> te lloraban los ojos       | <input type="checkbox"/> tuviste urticaria/granos            | <input type="checkbox"/> perdiste el conocimiento              |

**6. ¿Qué alimento te produjo esa reacción tan grave?**

.....  
...

**7. ¿Cuánto tiempo hace que te pasó esa reacción tan grave?**

.....  
...

**8. ¿Quién te diagnosticó tu alergia a alimentos?**

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> tú mismo             | <input type="checkbox"/> el alergólogo  | <input type="checkbox"/> Otro médico     |
| <input type="checkbox"/> el médico de familia | <input type="checkbox"/> el dermatólogo | <input type="checkbox"/> Otro, como..... |
| <input type="checkbox"/> el dietista          | <input type="checkbox"/> el pediatra    | .....                                    |

**9. ¿Te han recetado adrenalina autoinyectable (Adreject)?**

Si            No

