



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Efectividad, Tolerabilidad, Evolución de Parámetros
In Vitro y Calidad de Vida en Pacientes
Sensibilizados a Proteínas Transportadoras
de Lípidos (LTPs) tras 3 Años de Tratamiento
con Inmunoterapia Específica**

D^a. Alejandra González Pérez

2021



Universidad de Murcia

Facultad de Medicina.

Programa de postgrado en Ciencias de la Salud.

“Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica”

Presentada por:

Alejandra González Pérez.

Para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia

Dirigida por:

Antonio Carbonell Martínez, Ana Isabel Escudero Pastor y Fabio Camacho Alonso.

Tutor:

Fabio Camacho Alonso.

2021

AGRADECIMIENTOS.

A mis directores, el Dr. Antonio Carbonell Martínez y la Dra. Ana Isabel Escudero Pastor, por todo el esfuerzo y el tiempo que han dedicado a esta tesis, su gran ayuda, sus valiosos consejos y sobre todo su incondicional apoyo. Gracias a ellos esta tesis ha podido salir adelante tras cuatro años de duro trabajo, en los cuales, su acompañamiento y dedicación han sido sin duda un pilar fundamental. Sin ellos nada de esto habría sido posible.

A mi tutor, el Dr. Fabio Camacho Alonso, por aceptar formar parte de este proyecto y mostrarme su ayuda y disponibilidad siempre que la necesité.

A todos mis compañeros del servicio de Alergología del Hospital General Reina Sofía, a las enfermeras, a los residentes que estuvieron y a los que actualmente están y en especial a la Dra. Cristina Navarro y al Dr. Juan Carlos Miralles, por todo lo que me han enseñado durante mis años de residencia, por el buen trato recibido y por hacer que el servicio de Alergología se haya convertido en una pequeña familia para mí.

A Fernando de la Torre Martínez y al laboratorio ALK-Abello, por su colaboración y su accesibilidad para la realización de este proyecto.

A Rosa Alba Sola Martínez, por su excelente trabajo.

A mis amigos, a todos ellos, en todos los rincones del mundo, por formar parte de mi vida y por estar ahí siempre, en los buenos y malos momentos.

A mi familia, por hacer de mí la persona que soy, por su ayuda incondicional siempre y en especial en los últimos meses y por la felicidad que siento al tenerlos a mi lado.

A mi marido, Sergio, por ser el compañero de vida perfecto y por compartir conmigo el regalo más grande que pudiéramos soñar.

A mi hijo, Gonzalo, por regalarme los meses más felices que jamás pudiera imaginar.

Gracias a todos y cada uno de vosotros.

ABREVIATURAS.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

CD: Células dendríticas.

c-DNA: ADN complementario.

CTI: Índice de tolerancia cutánea.

CV: Calidad de vida.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

CX3CR1: Células del receptor de quimiocina CX3C1.

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. (Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica).

EPIT: Inmunoterapia epicutánea.

EE.UU: Estados Unidos.

FAIM: Medida independiente de alergia a alimentos.

FAQLQ-AF: Food Allergy Quality of Life Questionnaires- Adults form. (Cuestionario de calidad de vida en alergia a alimentos-formato adultos)

FAQLQ-CF: Food Allergy Quality of Life Questionnaires- Children form.(Cuestionario de calidad de vida en alergia a alimentos-formato niños)

FAQLQ-TF: Food Allergy Quality of Life Questionnaires- Teenager form.(Cuestionario de calidad de vida en alergia a alimentos-formato adolescentes)

FcεRI: Receptor de alta afinidad de la IgE específica.

FcγRIIb: Receptor inhibitor de linfocitos B que contiene una secuencia ITIM en su porción citoplásmica.

FEV1: Volumen espiratorio forzado (1 segundo)

FPE: Enteropatía inducida por proteínas.

FPIES: Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas.

FPIP: Proctocolitis inducida por proteínas alimentarias.

GALT: Tejido linfoide asociado al intestino.

GRP: Proteínas reguladas por giberelina.

HRP: Horseradish Peroxidase. (Peroxidasa de rábano)

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IFN γ : Interferon gamma.

Ig: Inmunoglobulinas.

IL: Interleucina.

IMAO: Inhibidores de la monoaminooxidasa.

ISAC: Immuno Solid-Phase Allergen Chip.

ISU: Unidades estandarizadas ISAC.

ITE: Inmunoterapia específica.

KDa: Kilodalton.

KU/l: Kilo unidades por litro.

LAMP: Proteína lisosomal asociada a membrana.

LTP: Proteínas transportadoras de lípidos.

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas.

MIA: Microarray ImageAnalysis.

m/z: Proporción masa /carga.

NHIA: Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas.

ns-LTP: Proteínas transportadoras de lípidos no específicas.

OIT: Inmunoterapia oral.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P: Percentil.

PyMEs: Pequeñas y medianas empresas.

Proteínas PR: Pathogenesis-related proteins. (proteínas relacionadas con la patogenia)

p/v: Proporción masa/volumen.

RAST: Técnica de radioalergoabsorbancia.

S: Svedbergs.

SAO: Síndrome de alergia oral.

SEAIC: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica.

S-FAQLQ-AF: Spanish-Food Allergy Quality of Life Questionnaires- Adults form. (Cuestionario de calidad de vida en alergia a alimentos-formato adultos-español)

SLIT: Inmunoterapia sublingual.

SPR: Resonancia de plasmón superficial.

TAB: Test de activación de basófilos.

TGF β : Factor de crecimiento transformante- β .

TGI: Tracto gastrointestinal.

Th: Linfocitos T helper.

TMV: Virus del mosaico del tabaco.

Tr: Celulas T reguladoras.

TSLP: Linfopoyetina del estroma tímico.

U/A: Urticaria/angioedema.

WAO: World Allergy Organization. (Organización Mundial de Alergia).

ÍNDICE

RESUMEN:.....	10
1. INTRODUCCIÓN.	13
1.1 Alergia alimentaria:.....	13
1.1.1 Clasificación de la alergia alimentaria:	14
1.1.2 Epidemiología:.....	17
1.1.3 Inmunopatología:	18
1.1.4 Sensibilización primaria y secundaria.....	25
1.1.5 Factores implicados en la sensibilización alérgica.....	28
1.1.6 Clínica de la alergia alimentaria mediada por IgE.	29
1.1.7 Alérgenos alimentarios.	30
1.1.8 Cofactores.	40
1.1.9 Reactividad cruzada	41
1.1.10 Métodos diagnósticos.	43
1.1.11 Manejo y tratamiento.	52
1.2 Biología molecular e implicación en alergia alimentaria.....	54
1.2.1 Abordajes alternativos en el estudio de la alergia: herramientas proteómicas.	55
1.3 Síndrome LTP.	60
1.3.1 Estructura y clasificación de LTP.	61
1.3.2 Prevalencia.....	66
1.3.3. Distribución geográfica.	66
1.3.4 Reactividad cruzada.	67
1.3.5 Vías de sensibilización.....	69
1.3.6 Clínica.....	70
1.3.7 Diagnóstico.....	70
1.3.8 Tratamiento.....	71
1.4 Calidad de vida en alergia alimentaria.....	72
1.4.1 EuroPrevall:	74
2. OBJETIVOS.....	75

3. METODOLOGÍA.....	77
3.1 Población de estudio:	77
3.1.1 Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento.	77
3.1.2. Población de referencia y estudio.....	78
3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión.	78
3.1.4 Tamaño de muestra y procedimiento de muestreo.	79
3.2 Material y métodos.	79
3.2.1 Recogida de datos y fuentes de información.....	79
3.2.2 Variables del estudio.....	80
3.2.3 Grupos del estudio.....	80
3.2.4 Materiales:	81
3.3 Diseño del estudio.....	88
3.3.1 Análisis de datos.	88
3.3.2 Limitaciones del diseño.	89
3.4 Aspectos éticos de la investigación:	89
4. RESULTADOS.	91
4.1 Análisis descriptivo de la muestra.	91
4.1.1. Datos demográficos.	91
4.1.2. Distribución por edad y sexo.	91
4.1.3. Características clínicas de la muestra.	92
4.1.4. Datos analíticos de los pacientes.	100
4.1.5. Test de calidad de vida de los pacientes.....	102
4.2 Análisis estadístico de la muestra.	103
4.2.1 Datos analíticos.	103
4.2.2 Variables clínicas.	122
4.2.3 Test de calidad de vida.....	152
5. DISCUSIÓN.....	198
6. CONCLUSIONES.....	208
7. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.....	210
8. BIBLIOGRAFÍA.....	211
9. ANEXOS.....	233

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) son actualmente una de las causas más importante de alergia alimentaria grave inducida por alimentos vegetales, que se engloba dentro de lo que se conoce como síndrome LTP. La variabilidad que presenta el síndrome LTP a nivel clínico y su gran heterogeneidad a nivel molecular, hacen de esta patología un amplio terreno de estudio. El síndrome LTP es una enfermedad cada vez más prevalente sobre todo en la población joven en la que se ve afectada su calidad de vida por la importancia del cuadro y los síntomas relacionados. Desde 2015 existe un tratamiento específico para el síndrome LTP (SLIT-melocotón®) pero hasta la actualidad no se disponían de estudios de efectividad a largo plazo ni controles sobre la calidad de vida de los pacientes, por lo que se ha llevado a cabo este estudio donde se ha relacionado la evolución clínica de los pacientes con datos analíticos y con test de calidad de vida específicos de alergia alimentaria.

OBJETIVOS: El objetivo principal de este estudio es valorar la efectividad a largo plazo de SLIT-melocotón® y relacionar la evolución clínica de los pacientes con parámetros analíticos y test de calidad de vida específicos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional y ambispectivo durante un periodo de 3 años de tratamiento y un año posterior de seguimiento. Se han seleccionado 25 pacientes del servicio de Alergología del Hospital General Reina Sofía de Murcia diagnosticados de síndrome LTP, los cuales recibieron tratamiento con SLIT-melocotón® durante 3 años. Se les realizó una prueba de provocación con alimentos al año y reintrodujeron alimentos que previamente les producían síntomas. También se les realizaron determinaciones analíticas de IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru p 3 al inicio, al año de inicio y al final del tratamiento y test de calidad de vida específicos de alergia a alimentos (S-FAQLQ-AF) al inicio, al final y al año de suspender el tratamiento. Todos estos datos fueron comparados con el grupo control, formado por 14 pacientes con síndrome LTP que no habían recibido tratamiento.

RESULTADOS: Los pacientes del grupo activo fueron sometidos a una prueba de provocación con alimentos, al año de tratamiento, con resultado negativo para todos ellos, pudiendo reintroducir sin problemas, alimentos que previamente les producían síntomas. Se observó además una disminución de IgE específica a Pru p 3 y un aumento de IgG4 específica a Pru p 3 estadísticamente significativos en el grupo activo, en relación con la tolerancia a alimentos con

LTP. Los pacientes del grupo activo presentaron también una mejoría significativa en la puntuación de los test de calidad de vida tras el tratamiento, progresiva al año de finalizar el tratamiento, no observándose dicha mejoría en el grupo control.

CONCLUSIÓN: El tratamiento con SLIT-melocotón® durante 3 años resulta eficaz para los pacientes con síndrome LTP, evitando la evolución de la enfermedad, permitiendo a los pacientes reiniciar una dieta con alimentos vegetales con los que previamente presentaban síntomas graves de alergia alimentaria y por consiguiente mejorando su calidad de vida de manera global.

INTRODUCTION: Lipid transporter proteins (LTPs) are currently one of the most important causes of severe food allergy induced by plant foods, which is included within what is known as LTP syndrome. The clinical variability that the LTP syndrome presents and its great molecular heterogeneity, make this pathology a wide field of study. The LTP syndrome is an increasingly prevalent disease, especially in the young population in which their quality of life is affected by the importance of the condition and the related symptoms. Since 2015 there has been a specific treatment for LTP syndrome (SLIT-peach®) but until now there were no long-term effectiveness studies or controls on the quality of life of patients, so this study has been carried out where the clinical evolution of patients has been related with analytical parameters and with specific food allergy quality of life tests.

OBJECTIVES: The main objective of this study is to assess the long-term effectiveness of SLIT-peach® and to relate the clinical evolution of the patients with specific analytical parameters and quality of life tests.

MATERIAL AND METHODS: It is an observational and ambispective study during a period of 3 years of treatment and a subsequent year of follow-up. 25 patients from the Allergology Service of the Reina Sofía General Hospital of Murcia diagnosed with LTP syndrome have been selected, who received treatment with SLIT-peach® for 3 years. They were performed a provocation test the first year and reintroduced foods that had previously produced symptoms. Analytical determinations of specific IgE to *Pru p 3* and specific IgG4 to *Pru p 3* were also performed at the beginning, one year of initiation and at the end of the treatment and specific quality of life tests for food allergies (S-FAQLQ-AF) at the beginning, at the end and one year after stopping treatment. All these data were compared with the control group, made up of 14 patients with LTP syndrome who had not received treatment.

RESULTS: The patients in the active group were performed a provocation test one year after treatment, with negative results for all of them, being able to reintroduce foods that previously produced symptoms, without problems. A statistically significant decrease in specific IgE to *Pru p 3* and a increase specific IgG4 to *Pru p 3* were also observed in the active group, in relation to tolerance to foods with LTPs. The patients in the active group also presented a significant improvement in the quality of life test score after treatment, progressive one year after the end of treatment, with no such improvement being observed in the control group.

CONCLUSION: Treatment with SLIT-peach® for 3 years is effective for patients with LTP syndrome, preventing the evolution of the disease, allowing patients to restart a diet with plant foods with which they previously had severe symptoms of food allergy and in consequently improving their quality of life globally.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Alergia alimentaria:

El término alergia a los alimentos se refiere a una respuesta inmunológica dirigida a un alimento (1). En el año 2001, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) publicó un documento de posicionamiento en el que revisaba la nomenclatura de las reacciones alérgicas basada en los diversos mecanismos fisiopatológicos (Figura 1). Así, se denominó “Hipersensibilidad a alimentos” a cualquier reacción adversa a alimentos y “Alergia a alimentos” a aquella respuesta en la que se podía demostrar la implicación de un mecanismo inmunológico. De este modo, si estaba mediada por IgE se conocía como “Alergia a alimentos IgE mediada” (2). Posteriormente, en 2003, esta terminología fue revisada y avalada por el Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia (WAO) (3).

En el año 2010, el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas Americano (NIAID) definió la alergia a los alimentos como “efecto adverso en la salud que surge de una respuesta inmunológica específica que se reproduce tras la exposición a un alimento” (4). Esta definición incluye las respuestas inmunológicas mediadas por IgE, las no mediadas por IgE o la combinación de ambas, de acuerdo con otras guías internacionales (5-7). Estos autores clasificaron las reacciones en cuatro tipos dependiendo del mecanismo inmunológico implicado (Figura 2):

1. Mediadas por IgE: síndrome de alergia oral, urticaria y anafilaxia.
2. No mediadas por IgE: enteropatía inducida por proteínas de la dieta y enfermedad celiaca.
3. Mixtas: gastroenteritis eosinofílica.
4. Mediada por células: dermatitis de contacto alérgica.

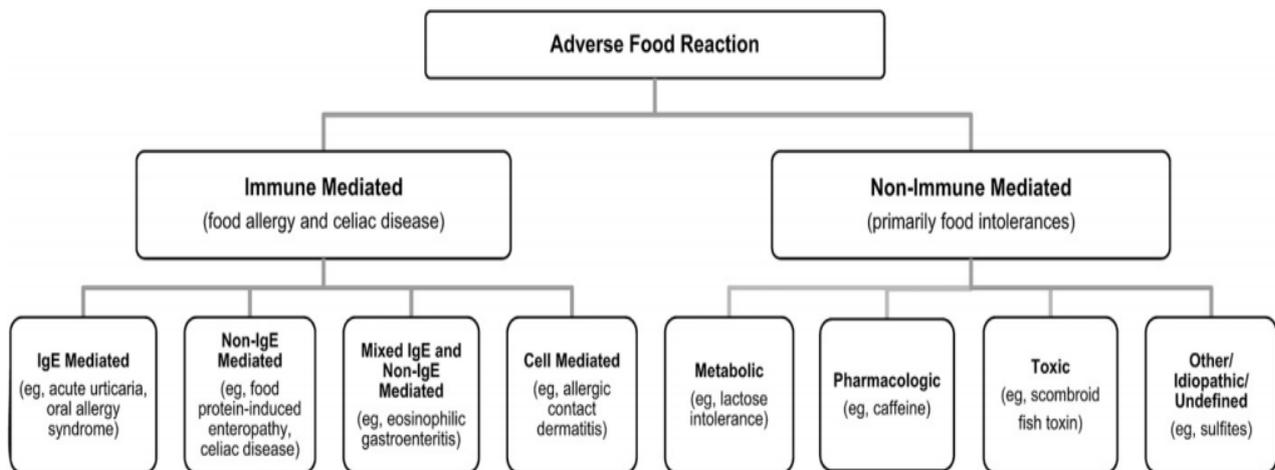


FIG 1. Types of adverse reactions to food

Figura 1. (Boyce et cols. 2011 (4))

1.1.1 Clasificación de la alergia alimentaria:

Alergias alimentarias mediadas por IgE:

Esta clase de alergia alimentaria se relaciona con el riesgo de reacciones graves o mortales y en consecuencia es la mejor caracterizada.

En individuos sensibilizados a alérgenos alimentarios (aquellos que han estado expuestos al alérgeno y han presentado una respuesta inmune inicial), la exposición posterior al antígeno desencadena la degranulación mediada por inmunoglobulinas (Ig) de las células efectoras inmunitarias, tales como los mastocitos y los basófilos, lo que resulta en una rápida manifestación de síntomas. Los epítomos derivados de alérgenos alimentarios se adhieren a las moléculas de IgE específica unidas a receptores de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de estas células efectoras, produciendo la reticulación de éstos últimos, lo que conduce a la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios de la reacción alérgica inmediata (8). Después de esta fase inmediata de respuesta, la producción *de novo* de leucotrienos, factor activador de plaquetas y citocinas como la interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13 permiten mantener la inflamación alérgica (8).

Estas reacciones pueden presentar manifestaciones gastrointestinales, respiratorias, cutáneas y/o sistémicas. Las manifestaciones gastrointestinales pueden incluir hormigueo oral, prurito

y/o hinchazón, así como náuseas, dolor abdominal y/o vómitos. Las respiratorias incluyen sibilancias y/o inflamación de las vías respiratorias y las manifestaciones cutáneas comprenden enrojecimiento, urticaria, angioedema y/o prurito. También pueden producirse respuestas sistémicas, tales como hipotensión debido a la pérdida de líquido del sistema circulatorio, hipotermia y/o anafilaxia que es una reacción alérgica grave que involucra múltiples órganos y puede convertirse rápidamente en una amenaza para la vida (9).

Entre las variantes de la alergia alimentaria mediada por IgE se incluye el síndrome de alergia oral (SAO), en el que los síntomas son prurito oral, angioedema mucoso local y/o dolor abdominal. Las personas con rinitis alérgica producen moléculas de IgE específicas para los epítopos derivados del polen que reaccionan de forma cruzada con los de proteínas de frutas u otros alimentos vegetales produciendo este síndrome (10).

Alergias alimentarias mixtas:

Esta clase de alergia alimentaria se caracteriza por ser dependiente e independiente de IgE. Las manifestaciones atópicas que surgen de factores independientes de IgE incluyen dermatitis atópica asociada a alergia alimentaria retardada (6 a 48 horas después de la exposición) (11) causada por la acción de linfocitos T helper 2 (TH2) (12) y trastornos gastrointestinales eosinofílicos como esofagitis eosinofílica, que son provocadas por infiltración eosinofílica de tejidos (13,14). Estas alergias mixtas continúan en investigación para discernir el posible papel de las alergias alimentarias en estas condiciones, y evaluar las contribuciones relativas de las vías dependientes e independientes de IgE en individuos con estos trastornos.

Alergias alimentarias no mediadas por IgE:

La mayoría de las alergias alimentarias no mediadas por IgE afectan principalmente al tracto gastrointestinal en lugar de a la piel y a las vías respiratorias. Por ejemplo, las células T específicas de alérgenos se cree que intervienen en la etiología, en gran parte desconocidas, del síndrome de enterocolitis inducido por proteínas (FPIES), de la proctocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIP) y de la enteropatía inducida por proteínas (FPE) (15). FPIES, FPIP y FPE afecta principalmente a bebés y niños pequeños que son alérgicos a la leche de vaca, y comúnmente desaparecen después de 1 a 5 años (15). Su prevalencia es incierta debido a la falta de pruebas diagnósticas, y el tratamiento consiste en la evitación de los alérgenos alimentarios.

Classification of food allergies

Subtype	Prevalence	Age group affected	Common allergens	Usual symptoms	Diagnosis	Treatment
IgE-mediated food allergy						
No subtype	0.4–10%	Children > adults	Milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, shellfish and fish	Pruritus, urticaria, angioedema, abdominal pain, vomiting, wheezing and hypotension	sIgE levels, SPT and OFC	<ul style="list-style-type: none"> • Standard: food-allergen avoidance and emergency medication • Research: OIT, SLIT, EPIT and omalizumab
Mixed IgE- and cell-mediated food allergy						
Food-allergy-associated atopic dermatitis	27–37% of patients with atopic dermatitis ¹⁸³ , 14–27% of patients with self-reported atopic dermatitis ¹⁸⁴	Children > adults	Milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, shellfish and fish	Exacerbation of dermatitis with allergen ingestion (as an addition to typical IgE-mediated food allergy symptoms)	sIgE levels, SPT and OFC	<ul style="list-style-type: none"> • Standard: food-allergen avoidance • Research: OIT, SLIT, EPIT and omalizumab
EoE	Up to ~50 patients per 100,000 (REF. 185)	Children and adults (3:1 male to female ratio) ¹⁸⁵	Milk, wheat, egg, beef, soy and chicken ¹⁸⁶	Vomiting, failure to thrive, dysphagia, food impaction and heartburn	Oesophageal biopsies showing eosinophil infiltrates after a 2–3 month course of proton pump inhibitors to exclude gastro-oesophageal reflux disease as a cause	Standard: topical steroids (in the oesophagus) or food-allergen avoidance
Other eosinophilic gastrointestinal disorders (EC, EG or EGE)	Rare ¹⁸⁷	<ul style="list-style-type: none"> • EC: infants • EG: adults > children • EGE: adults 	<ul style="list-style-type: none"> • EC: milk and soy • EG: possibly milk, wheat, soy, egg, nuts, seafood and red meats • EGE: may not have food allergy aetiology 	Manifestations vary with affected gastrointestinal tract region and layer (mucosal, muscular or serosal)	Increased numbers of eosinophils seen in gastrointestinal biopsy; eosinophils in ascites if serosal layer affected; other, more common, causes of eosinophilia must be ruled out	Standard: steroids for EC and EG; avoidance of specific foods
Non-IgE-mediated food allergy³²						
FPIES	Few data: one study reports 0.34% of infants with FPIES to cow's milk ¹⁸⁸	Infants and children	Milk, soy, rice, oat and egg	<ul style="list-style-type: none"> • Intermittent allergen exposure: severe vomiting • Chronic allergen exposure: diarrhoea and failure to thrive 	Food-allergen avoidance and food challenge	Standard: food-allergen avoidance
FPIP	Few data: one study reports 0.16% of infants with potential FPIP to cow's milk ¹⁸⁹	Infants	Milk, soy, wheat and egg	Rectal bleeding	Food-allergen avoidance and food challenge	Standard: food-allergen avoidance
FPE	Few data	Infants and toddlers	Milk, soy, wheat and egg	Steatorrhoea from malabsorption, diarrhoea and failure to thrive	Food-allergen avoidance and food challenge together with jejunal biopsy showing villous atrophy and crypt hyperplasia	Standard: food-allergen avoidance

EC, eosinophilic colitis; EG, eosinophilic gastritis; EGE, eosinophilic gastroenteritis; EoE, eosinophilic oesophagitis; EPIT, epicutaneous immunotherapy; FPE, food protein enteropathy; FPIES, food protein-induced enterocolitis syndrome; FPIP, food protein-induced proctocolitis; OFC, oral food challenge; OIT, oral immunotherapy; sIgE, allergen-specific IgE; SLIT, sublingual immunotherapy; SPT, skin prick test.

Figura 2: Clasificación de alergias alimentarias. (Yu W et al, 2016 (16))

1.1.2 Epidemiología:

Los datos de prevalencia de la alergia alimentaria no son precisos porque varían mucho en función de la definición, poblaciones de estudio, metodología, zonas geográficas, edad, exposiciones dietéticas y otros factores (17).

Según una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura realizada por la EAACI, se estima que la alergia alimentaria afecta aproximadamente a un 6% de la población europea y que su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas (18). El estudio epidemiológico Alergológica 2015, realizado en España por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) en 2015 (19), reveló que la prevalencia de alergia a los alimentos entre los pacientes que acuden por primera vez a consultas de Alergia es del 11,4% (IC 95%:10,3- 12,6%). En sus tres ediciones Alergológica 92, 2005 y 2015, este estudio alergológico ha puesto de manifiesto que la alergia a alimentos en nuestro país se ha triplicado, pasando de una prevalencia de 3,6% en 1992 al 7,4% en 2005 y al 11,4% en 2015 (19).

Respecto a la edad, la prevalencia de la alergia a los alimentos es más frecuente en niños, principalmente en los preescolares, afectando a un 7% (20). Los factores de riesgo para el desarrollo de alergia a los alimentos en la infancia no están suficientemente aclarados, incluyen factores genéticos, maternos, nutricionales, obstétricos y ambientales, tales como la cesárea en el nacimiento, la edad elevada de la madre, la exposición al tabaco, los niveles de vitamina D, la toma de multivitaminas o antiácidos por parte de la madre (21), y la obesidad (22). Respecto al sexo, los niños tienen más riesgo de padecer alergia a los alimentos que las niñas (23) pero, en la edad adulta, predomina el número de mujeres afectas por esta enfermedad (24), lo que sugiere una influencia genética y endocrinológica como posible causa.

En los adultos, los alimentos más frecuentemente implicados en EE.UU. son el cacahuete, los frutos secos, los pescados y los mariscos (25), mientras que en Europa son las frutas y verduras (25,26). Por otra parte, en los niños es frecuente la presencia de alergia a varios alimentos a la vez, por ejemplo alergia a las proteínas de la leche de vaca, al huevo y a los pescados. En los adultos, la alergia a los alimentos de origen animal suele no ser múltiple. Sin embargo, en la alergia a los alimentos de origen vegetal, es frecuente la presencia de reacciones alérgicas con diversos tipos de antígenos vegetales (24).

En Alergológica 2005 se observó que las frutas estaban implicadas en un 33,3% de los pacientes sensibilizados a alimentos, por lo que era el grupo de alimentos más frecuentemente observado en la población por encima de los 5 años (26). Considerando los resultados de Alergológica 2015 los alimentos más frecuentemente implicados en niños fueron leche y huevo, mientras que frutas y frutos secos se observaron sobre todo en adultos (19). Para este último grupo de edad, se constató que las frutas rosáceas produjeron la mayor parte de las reacciones (59,4%).

En un estudio epidemiológico realizado para determinar el mapa de sensibilización a diferentes alérgenos en España mediante técnicas de diagnóstico molecular, se ha podido confirmar que la alergia alimentaria se asocia en un alto porcentaje con la sensibilización a las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) (27). Esta incidencia se ha disparado en los últimos 20 años en el área mediterránea, y se ha convertido en un problema clínico de difícil manejo. Se trata del llamado síndrome LTP, en el que los alimentos más frecuentemente implicados son las frutas rosáceas (predominando el melocotón), frutos secos, hortalizas, y una larga lista de alimentos vegetales (28,29).

1.1.3 Inmunopatología:

El tracto gastrointestinal (TGI), de gran extensión, mantiene contacto con abundantes sustancias (proteínas alimentarias y microorganismos), lo que le permite desarrollar sus dos funciones básicas: nutritiva e inmunológica. El TGI debe seleccionar los nutrientes esenciales para el organismo pero, es también el lugar donde se van a promover respuestas defensivas frente a agentes microbianos y se van a evitar reacciones inmunológicas frente a proteínas alimentarias y bacterias de la flora intestinal (30). El TGI, como el órgano inmunológico más grande del organismo, tiene un papel fundamental en la patogénesis de la alergia alimentaria, ya que es necesaria una supresión inmunológica mediada por células T que dé lugar a la tolerancia oral (31); solo una delgada capa epitelial separa los antígenos alimentarios del tejido linfóide asociado a mucosas (MALT).

Para la salud en general, es esencial que el sistema inmunológico distinga los antígenos patógenos de los ambientales inocuos. En consecuencia, las personas no alérgicas a los alimentos (en otras palabras, sanas o inmutolerantes) muestran un estado de falta de respuesta a los antígenos alimentarios comunes. Por el contrario, en las personas que tienen

alergia alimentaria, se produce una sensibilización a los antígenos alimentarios, con respuestas inmunes inflamatorias inapropiadas frente a alimentos comunes (16)

Muchos ensayos clínicos en alergia alimentaria tienen como objetivo establecer una tolerancia inmune funcional en lugar de esta sensibilización. Estos estudios involucran inmunoterapia con alérgenos alimentarios, en la que un individuo con alergia alimentaria se expone a cantidades gradualmente crecientes de proteínas alimentarias alergénicas durante varios meses, de modo que el sistema inmunológico se adapta lentamente a la exposición, y la probabilidad de una reacción alérgica disminuye. La inmunoterapia a menudo produce desensibilización, produciéndose un aumento temporal del umbral para la reactividad de alérgenos, en lugar de una falta de respuesta sostenida y duradera. Los mecanismos de desensibilización no se comprenden bien y pueden diferir de los del estado saludable de tolerancia inmunológica. Se desconoce si un paciente al que se ha desensibilizado con inmunoterapia a un alérgeno alimentario permanecerá permanentemente sin responder a ese alérgeno, como una falta de respuesta sostenida distinta del estado sano, es decir un estado pre-alérgico de tolerancia inmunitaria (16).

Tolerancia:

El sistema inmunológico sano es tolerante a los alimentos; está caracterizado por una falta de respuesta sostenida (memoria) hacia trofoalérgenos, incluso en ausencia de exposición regular a estos. La tolerancia inmune es un proceso activo que comienza con la captación de posibles antígenos alimentarios en el intestino delgado, que contiene gran parte del tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT) (32). Asimismo, diversos tipos de células colaboran en una serie de eventos que mantienen la tolerancia inmunológica. Dicho estado involucra a la transmisión de antígenos desde la luz intestinal a la lámina propia, transferencia de estos al tejido linfoide, presentación de antígenos e inducción de respuesta de células T en el tejido linfoide, así como el retorno posterior de las células efectoras inmunes al intestino.

Los antígenos alimentarios potenciales se pueden capturar de la luz intestinal pasando entre (paracitosis) o a través (transcitosis) de las células epiteliales (32–34). Células especializadas como la M (microfold) que se superponen al GALT, pueden endocitar los antígenos (35), y células mieloides como las dendríticas (CD) y/o los macrófagos pueden capturar antígenos alimentarios potenciales del lumen del intestino (36,37). Por ejemplo, las células dendríticas CD103+ muestran antígenos que pasan a través del epitelio barrera por transcitosis mediada por células M o mediante translocación por el cáliz secretor de mucina de las células

caliciformes. Además, en algunas circunstancias, las CD103⁺ pueden capturar antígenos directamente del lumen a través del mecanismo de periscopio (extender una prolongación celular a través de una unión estrecha) o extendiendo una prolongación a través de un poro transcelular en una célula M (35). Aproximadamente el 2% de proteínas pasan a través del epitelio intestinal intacto y podrían ser transportadas directa o indirectamente al hígado o tejidos linfoides secundarios para la presentación de antígenos por otros tipos de células (38,39).

Las células del receptor de quimiocina CX3C1 (CX3CR1⁺) (probablemente macrófagos) extienden las dendritas entre las células epiteliales, muestran los antígenos en la luz intestinal y pueden desarrollar la tolerancia a través de la secreción de IL-10. Estas células CX3CR1⁺ también parecen transferir antígenos capturados a través de uniones gap a las CD103⁺, un subconjunto de los cuales migran desde la lámina propia a los ganglios linfáticos (40). Las CD103⁺ producen factor de crecimiento transformante- β (TGF β) y ácido retinoico, lo que induce a las células T vírgenes a diferenciarse en células T reguladoras (FOXP3⁺) (32, 40-44). Las CD103⁺ también pueden inducir la diferenciación de células T CD4⁺ vírgenes en células T secretoras de FOXP3⁻, células T secretoras de IL-10 y posiblemente células T reguladoras tipo 1 (Tr1) (32, 45, 46).

El trayecto del antígeno mediado por células hacia el tejido linfoide secundario fomenta el establecimiento de la tolerancia. La importancia relativa de los ganglios linfáticos mesentéricos, placas de Peyer y otros tipos de tejido linfoide secundario sigue sin estar clara (47-49). Se cree que las CD103⁺ son uno de los principales subconjuntos de células responsables del desarrollo de tolerancia mucosa (32). Además, se han identificado CD CCR9⁺ en tejidos linfoides y se ha demostrado que induce la función de las células T reguladoras que suprimen la respuesta inmune antígeno específica. El ácido retinoico, producido por las CD103⁺, también induce la expresión de la integrina $\alpha 4\beta 7$ en las células T reguladoras, que da como resultado el retorno de las células T reguladoras al intestino, donde pueden debilitar la respuesta del sistema inmunológico (45, 46, 47). El número de células T reguladoras en el intestino (incluidas las células T reguladoras FOXP3⁺ y las células Tr1) depende de la disponibilidad de antígenos alimentarios (48).

Existen varios estudios realizados en humanos sobre la tolerancia. En un estudio que compara las respuestas de células T reguladoras CD4⁺ al alérgeno del polen de abedul *Bet v 1* en individuos sanos y alérgicos, encontraron que las células T CD4⁺ específicas de alérgeno de

individuos sanos secretan IFN γ e IL-10, en contraste con las de pacientes alérgicos. La tolerancia al alérgeno se asoció con la expansión de estas células T protectoras (49). Aunque los linfocitos específicos de antígenos alimentarios son muy raros en la sangre periférica, un estudio de citometría de flujo comparó células específicas de cacahuete entre niños alérgicos al cacahuete, niños no alérgicos y niños que han superado la alergia al cacahuete naturalmente. Las células de individuos alérgicos al cacahuete tenían una producción polarizada de citocinas TH2 mientras que las de los no alérgicos y los que han superado la alergia tenían una respuesta de citocinas de tipo TH1 (50).

La tolerancia alimentaria y la desensibilización al alérgeno están asociados con IgA (Figura 3) e IgG4 (Figura 5), respectivamente (51, 52). Por el contrario, la IgE específica de alérgenos alimentarios (Figura 4) estará unida por Fc ϵ R1 de los mastocitos (que normalmente se encuentran en tejidos que forman barreras ambientales) (53) y basófilos, lo que conduce a reacciones de hipersensibilidad inmediata a los alimentos.

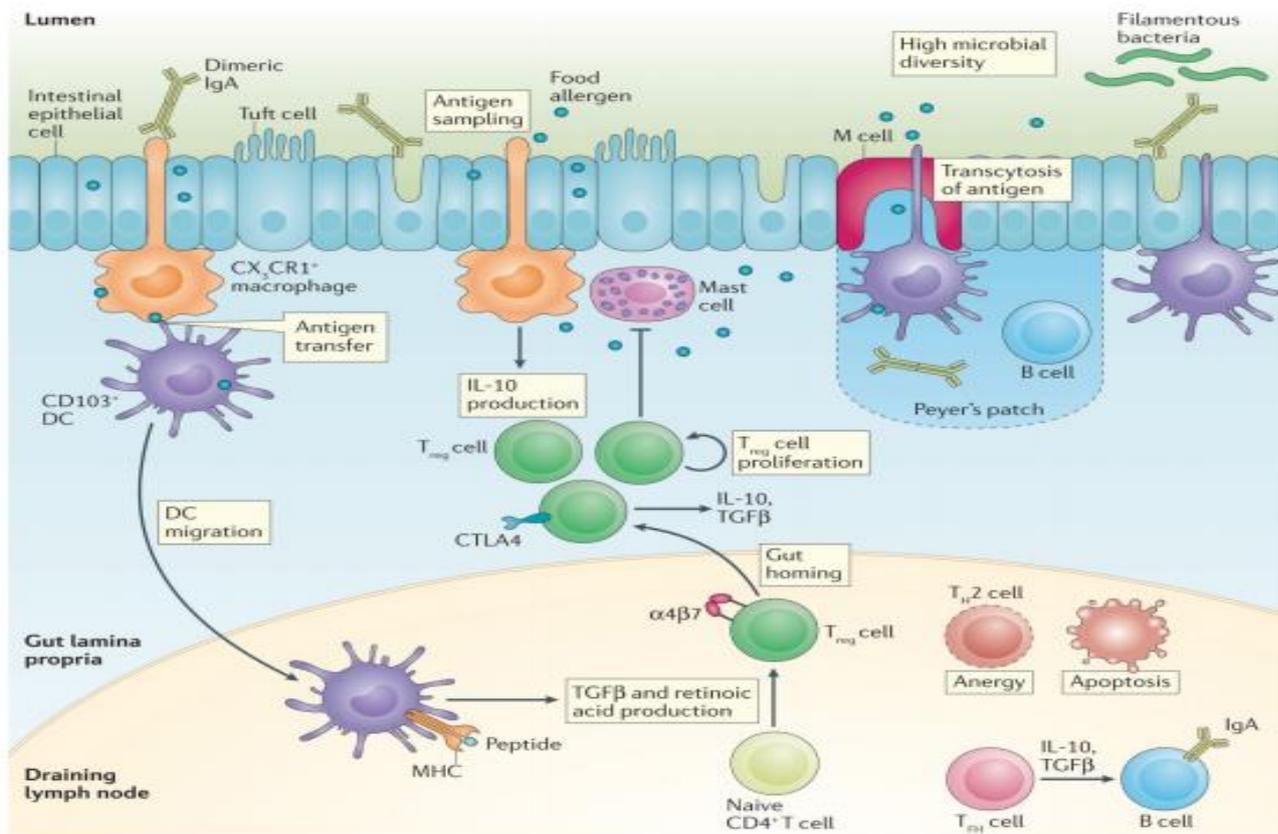


Figura 3: Tolerancia inmune a los antígenos orales en el intestino. (Yu W et al, 2016 (16)).

Sensibilización:

La tolerancia mediada por CD a los antígenos alimentarios puede reprogramarse mediante estímulos inflamatorios, para dar lugar a respuestas inmunes alérgicas a los alimentos en la que intervienen células TH2, T CD8+, células epiteliales, células T γ δ , mastocitos y monocitos CD14+, entre otras. Un modelo actual de la inducción de una respuesta inmune inflamatoria mediada por células TH2 en el intestino se recoge en la figura 4.

La exposición cutánea a alérgenos alimentarios puede fomentar la sensibilización. Citocinas inflamatorias liberadas en la epidermis, incluyendo IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), actúan sobre las CD y otras células para desviar la respuesta inmune hacia las células TH2 relacionadas con las respuestas alérgicas, en lugar de hacia respuestas tolerogénicas (54). Los mecanismos por los que una respuesta de origen cutáneo mediada por células TH2 puede llegar al intestino no están claros. Una posibilidad es que las CD en la piel puedan secretar ácido retinoico, que induce a las células T específicas de alérgenos para expresar marcadores que se dirigen al intestino a medida que se diferencian por la vía celular TH2 (55).

El daño o inflamación epitelial (por ejemplo, debido a exposición a toxinas o trauma) en el intestino, piel o las vías respiratorias, permite una mayor entrada de antígenos y estimula la secreción de citocinas derivadas del epitelio como IL-25, IL-33 y TSLP (56). Estos mediadores dirigen el sistema inmunológico hacia una respuesta TH2 (57,58). Por ejemplo, OX40L puede ser regulado al alza en las CD que promueven la diferenciación de las células TH2 en células T CD4+ vírgenes (59). La secreción de IL-25 por las células del penacho epitelial también puede ayudar a la expansión de las células linfoides innatas tipo 2 (60), que junto con las células TH2 secretan citocinas que fomentan la respuesta inmune mediada por células TH2 (61) y esta, a su vez, incluye acumulación de eosinófilos tisulares y cambios de clase de IgE por células B (62). Las células TH9 también contribuyen a la respuesta inmune alérgica aumentando la acumulación de mastocitos tisulares (63), y la señalización mediada por IL-4 puede convertir células T reguladoras en células TH2 (64).

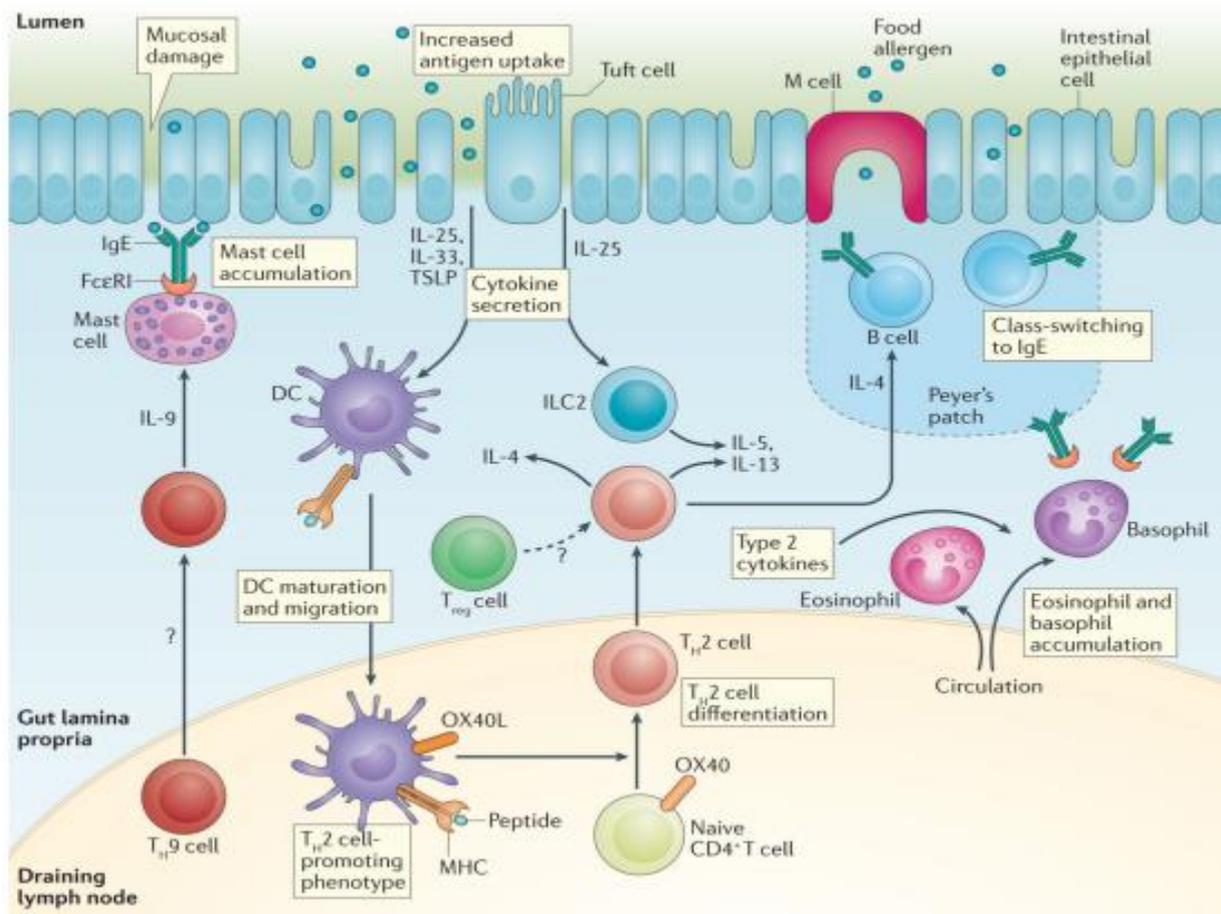


Figura 4. Respuesta inflamatoria mediada por células TH2 al antígeno oral en el intestino.
(Yu W et al, 2016 (16))

Desensibilización:

Se cree que los cambios inmunológicos que acompañan a la inmunoterapia con alérgenos alimentarios ocurren como una progresión de varios elementos (65-67) (Figura 5). Los mecanismos por los cuales los mastocitos y la respuesta de los basófilos a la desgranulación disminuyen al principio de la inmunoterapia están bajo investigación (68). Otros cambios en el sistema inmunológico observados después de la inmunoterapia incluyen: un mayor número de células T específicas de antígeno anérgico (69), células T específicas de antígeno apoptótico (70-73) y células T reguladoras FOXP3+(72,74), así como niveles elevados de TGFβ1 (69,75). Por ejemplo, en el transcurso de la inmunoterapia oral (OIT), se encontró que las células T CD4+ específicas de antígeno pasaban de fenotipos alérgicos y reguladores a fenotipos anérgicos y no alérgicos, en asociación con una disminución de los síntomas alérgicos y el desarrollo de falta de respuesta (69). La inmunoterapia con alérgenos específicos también se

ha asociado con la delección preferencial de células TH2 específicas de alérgenos, sin cambios concomitantes significativos en las frecuencias de las células TH1 y Tr1. (70).

En resumen, es probable que las células Tr formen parte de los mecanismos implicados, pero no son las únicas que intervienen en la tolerancia inmune. Estas observaciones concuerdan con un modelo que implica un cambio de células TH2 específicas de alérgenos a otro subconjunto de células como evento clave en la falta de respuesta. Este cambio reduce la respuesta inflamatoria de los tejidos que encuentran alérgenos alimentarios, mitigando así el reclutamiento y/o activación de células inmunes innatas como mastocitos y basófilos (76). Los datos publicados recientemente en modelos de ratón muestran algunas similitudes y diferencias entre los mecanismos de desensibilización inducidos por la OIT, inmunoterapia sublingual (SLIT) e inmunoterapia epicutánea (EPIT), que parecen inducir diferentes subconjuntos de células Tr (77). Otros cambios observados durante el transcurso de la OIT incluyen los de los niveles de IgE específicos de alérgenos que disminuyen, mientras que los niveles de IgG4 específicos de alérgenos aumentan (78). Aunque los niveles de todas las subclases IgG aumentan durante la OIT y pueden contribuir de manera diferencial a la supresión de las respuestas mediadas por IgE mediante la unión de FcγRIIb, el aumento en la proporción de IgG4/IgE es particularmente notable, lo que ha convertido a la IgG4 en un importante foco de investigación (79).

Durante la desensibilización, la activación de mastocitos y basófilos disminuye a través de un mecanismo poco claro, y se produce un cambio desde el predominio de células TH2 (80) al de las células Tr específicas de alérgeno (69), que a su vez pueden conducir a un cambio en los anticuerpos específicos de alérgenos de la IgE al isotipo IgG4 (78,81). La fuente de estos anticuerpos IgG4 pueden ser las células B reguladoras, que también promueven la tolerancia inmunológica a través de la secreción de IL-10 (82).

Al considerar el test de activación de basófilos, se encontraron sueros de pacientes sensibles al cacahuete extraídos en la semana 52 de OIT que suprimieron la capacidad de respuesta a los antígenos de cacahuete de los basófilos procedentes de donantes normales no alérgicos al mismo, que se habían activado con sueros alérgicos; cuando se eliminó la IgG de estos sueros, su efecto supresor se mitigó, y este efecto supresor se restauró cuando se restauraron las fracciones de IgG (79). En las pruebas de activación de los mastocitos, se encontró que el plasma de pacientes sensibles al cacahuete con IgG4 específica a cacahuete detectable inhibía la activación y que se restauraba cuando el plasma se agotaba de IgG4 (83). Además, un

aumento en el número de células B reguladoras que secretan IL-10 e IgG4 específico para la fosfolipasa A2 del veneno de abeja se ha observado en individuos sometidos a tratamiento para la alergia a la picadura de abeja, lo que indica que las células B reguladoras pueden tener un papel importante en la inmunoterapia (82).

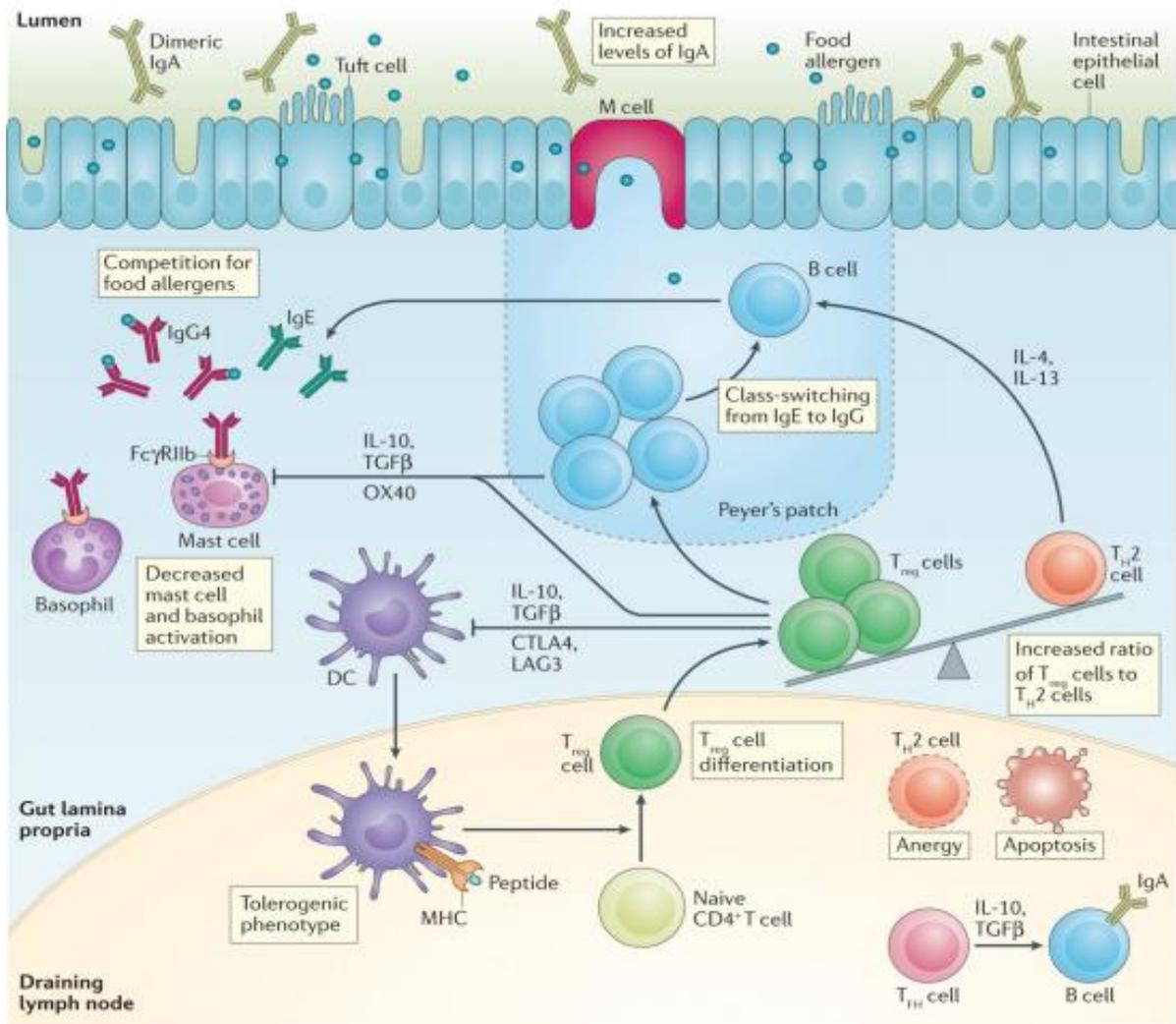


Figura 5. Desensibilización a antígenos orales en el intestino. (Yu W et al, 2016 (16))

1.1.4 Sensibilización primaria y secundaria.

Se define como alérgeno a cualquier molécula capaz de sensibilizar (inducir en el sistema inmunitario la producción de anticuerpos de alta afinidad, principalmente del tipo IgE), y capaz de desencadenar una reacción alérgica (desencadenar síntomas alérgicos en un individuo previamente sensibilizado a ese alérgeno).

Según Aalberse (84), a los alérgenos que tienen estas propiedades, es decir, que son capaces de sensibilizar y, además, de desencadenar la reacción alérgica, se les denomina “alérgenos completos”, mientras que a los alérgenos que son capaces de desencadenar una reacción alérgica pero no de sensibilizar, se les denomina “alérgenos incompletos”. Mediante técnicas de inhibición de la fijación de IgE (inhibición de la inmunotransferencia –inmunoblotting– o del RAST), se puede distinguir a los alérgenos completos de los incompletos, ya que el alérgeno completo produce una inhibición total del alérgeno incompleto, mientras que el incompleto solo produce una inhibición parcial del alérgeno completo (84).

Por otra parte, aunque una de las características principales de los anticuerpos es su especificidad, se sabe que una determinada IgE puede reconocer antígenos diferentes, es lo que se denomina reactividad cruzada. La reactividad cruzada sucede cuando una respuesta adaptativa inmune a un alérgeno particular ocasiona reactividad a otros alérgenos estructuralmente relacionados (85). La guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la predicción de alergenicidad (86) especifica que una proteína presenta reactividad cruzada con un alérgeno si comparten al menos el 35% de una secuencia de alérgenos en un fragmento de 80 aminoácidos o identidad completa en un péptido de 6-8 aminoácidos de un alérgeno, siendo necesario en la mayoría de los casos una identidad superior al 70%. De esta manera, resulta fácilmente comprensible el hecho de que exista reactividad cruzada entre antígenos de especies relacionadas filogenéticamente.

No obstante, en los últimos años, la observación clínica y epidemiológica de las distintas reacciones alérgicas muestran que existe reactividad cruzada entre especies taxonómicamente diferentes entre las cuales, la gran distancia filogenética haría impensable la existencia de reactividad cruzada (85). En estos casos la reactividad cruzada es debida a la presencia de proteínas altamente conservadas desde el punto de vista de la evolución y que han recibido el nombre de panalérgenos, debido a su extendida presencia en la naturaleza. Se han descrito diversos síndromes de hipersensibilidad asociada entre alérgenos de especies distantes, generalmente aeroalérgenos y alimentos (87). La aplicación de las técnicas de biología molecular y de técnicas de inhibición de la fijación de IgE ha permitido aislar e identificar los alérgenos implicados en estas asociaciones, así como determinar qué alérgeno es el sensibilizante primario.

En el año 2000, Breiteneder y Ebner (88) sugieren una clasificación de alergia a los alimentos en función de los mecanismos inmunológicos y el patrón de alérgenos implicados, en dos tipos:

- Alergia a los alimentos de clase 1: Es aquella en la que se produce la sensibilización al alérgeno por vía gastrointestinal. Se trataría de alérgenos resistentes a la digestión gástrica y “completos”, es decir, alérgenos capaces de sensibilizar y de desencadenar reacciones alérgicas (89). Los alérgenos más importantes que producen este tipo de alergia son las proteínas de leche de vaca, el huevo y las legumbres (88), parvalbúmina del pescado (*Gad c 1*), la tropomiosina de gamba (*Pen a 1*) y las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) presentes en algunos alimentos de origen vegetal, como el melocotón y otras frutas rosáceas (90).
- Alergia a los alimentos de clase 2: Se produce como consecuencia de una sensibilización primaria a aeroalérgenos. En este tipo, el alérgeno alimentario sería capaz de desencadenar una reacción alérgica pero no de inducir sensibilización, es decir, que desencadenaría síntomas de alergia en individuos previamente sensibilizados a alérgenos homólogos presentes en aeroalérgenos. Los alérgenos responsables serían “alérgenos incompletos”, la mayoría proteínas termolábiles y susceptibles a la degradación enzimática (25).

Se han descrito y estudiado varios síndromes en los que se asocia la sensibilización primaria a un aeroalérgeno y la sensibilización secundaria a un alérgeno alimentario. Entre ellos encontramos:

- Síndrome abedul-alimentos vegetales.
- Síndrome de reactividad cruzada debida a profilinas.
- Síndrome LTP.
- Síndrome látex-frutas.
- Alergia a los crustáceos/moluscos y alergia respiratoria por ácaros.
- Síndrome plumas-ave-huevo.
- Otros síndromes: gato-cerdo; α -gal...

1.1.5 Factores implicados en la sensibilización alérgica.

El balance entre tolerancia (supresión) y sensibilización depende de diversos factores:

- Sexo.
- Raza/etnia.
- Genética:
 - o Influencia del HLA.
 - o Presencia de genes específicos, los cuales podrían aumentar la permeabilidad del epitelio intestinal, dando lugar a una mayor absorción de potenciales alérgenos (17).
 - o Las variaciones genéticas funcionantes del receptor β -1 de la IL-12, del receptor tipo Toll 9 y de los genes de la TSLP (91).
 - o Polimorfismos del gen codificante de la IL-4 y otros genes.
- Atopia: mayor incidencia en enfermedades asociadas tipo dermatitis atópica, rinitis o asma (92).
- Naturaleza y dosis del antígeno: la exposición a una alta dosis de antígeno tras el nacimiento incluso en dosis única, puede producir anergia de los linfocitos, mientras que una exposición a baja dosis, sobre todo en dosis repetidas, induce desarrollo de células T reguladoras (93).
- Frecuencia de administración.
- Ruta de exposición al alimento: la sensibilización respiratoria puede dar lugar a alergia alimentaria (94,95), al igual que la exposición cutánea a alérgenos alimentarios puede ser una ruta sensibilizante sobre todo cuando hay una disfunción de la barrera epitelial como en el caso de la dermatitis atópica (96).
- Estatus inmunológico: influencia medioambiental y genética.
- Inmadurez del intestino: la tolerancia oral depende de una barrera gastrointestinal intacta e inmunológicamente activa.
- Procesamiento antigénico.
- Alteraciones nutricionales: déficit de vitamina D, alteraciones de la microbiota intestinal, obesidad...

1.1.6 Clínica de la alergia alimentaria mediada por IgE.

La alergia alimentaria es una entidad con una presentación clínica muy heterogénea, pudiendo distinguir entre individuos con sensibilización asintomática y sintomática. Entre los pacientes sintomáticos, no existe una manifestación clínica patognomónica de la alergia alimentos, sino que la forma de presentación del sujeto puede abarcar un amplio espectro de síntomas desde leves hasta reacciones graves como la anafilaxia (97, 98). En el estudio epidemiológico Alergológica 2015, la presentación clínica más frecuente en los pacientes alérgicos a alimentos fueron las manifestaciones cutáneas (57.9%), seguidas por el síndrome de alergia oral (37.2%) y los síntomas digestivos (19.1%) (19).

- Eritema, urticaria y angioedema: Estas manifestaciones cutáneas se consideran las más frecuentes dentro de la alergia alimentaria aunque no son patognomónicas de esta y puede tener múltiples desencadenantes no alimentarios.
- Dermatitis atópica: La dermatitis atópica en el contexto de la alergia a alimentos se considera un proceso alérgico mixto (mediado por IgE y celular) (99). La relación causa-efecto entre la ingestión de un alimento y la aparición de dermatitis atópica es un tema muy debatido. Los pacientes con dermatitis atópica con niveles altos de IgE total pueden presentar pruebas cutáneas e IgE sérica específica positiva para múltiples alimentos sin repercusión clínica evidente. La trascendencia clínica de esta sensibilización debe ser comprobada mediante prueba de provocación controlada.
- Síndrome de alergia oral: Prurito orofaríngeo, del paladar y/u ótico, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios. Es la forma de presentación típica del síndrome polen-alimentos tras la ingestión de alimentos vegetales crudos. Puede aparecer como un síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente con rapidez o seguirse de un cuadro de mayor gravedad (98).
- Síntomas digestivos: vómitos con o sin diarrea, dolor abdominal, rechazo del alimento, esofagitis y gastroenteritis eosinofílica consideradas ambas también procesos alérgicos mixtos (mediado por IgE y celular).
- Síntomas respiratorios: La manifestación de rinitis, conjuntivitis, dificultad respiratoria por edema de vía aérea y/o broncoespasmo de forma aislada como expresión de alergia alimentaria es infrecuente. Estos síntomas suelen aparecer en el contexto de una reacción sistémica grave. Los alimentos también pueden producir síntomas respiratorios por inhalación de proteínas volátiles (vapores de cocción, olor,

pulverización) en ámbitos domésticos, en actividades profesionales, por contaminación ambiental, en transportes o restaurantes (97,98).

- **Anafilaxia:** Reacción alérgica sistémica grave y potencialmente fatal que ocurre de forma súbita tras el contacto con una sustancia alergénica. Las reacciones alérgicas graves por alergia a alimentos se producen como resultado de la súbita y masiva liberación de los mediadores pro-inflamatorios contenidos en mastocitos y basófilos. Estos mediadores actúan de forma combinada sobre diferentes órganos diana, dando lugar a manifestaciones sistémicas (respiratorias y/o cardiovasculares) que ponen en peligro la vida de los pacientes (98). En España, según los datos publicados en Alergológica 2015 (19) un 12.1% de los pacientes presentó anafilaxia, sin cambios respecto a los resultados obtenidos en Alergológica 2005 (26). Los alimentos son una de las causas más frecuentes de anafilaxia, ocupando el primer lugar en algunas series como ocurre en el área mediterránea, donde la sensibilización a LTP de alimentos vegetales es la causa más frecuente de anafilaxia (100).

1.1.7 Alérgenos alimentarios.

Los alérgenos de los alimentos son aquellos antígenos (generalmente, proteínas o glicoproteínas) capaces de inducir una respuesta de anticuerpos de clase IgE. En las últimas décadas se ha progresado mucho en la identificación y caracterización de cientos de componentes alérgicos de diversos alimentos de origen animal y vegetal. Los alérgenos se denominan de acuerdo con su nombre taxonómico, tomando las 3 primeras letras del género, la primera letra de la especie y un número árabe. Los números se asignan a los alérgenos en el orden de su identificación y, a menudo, se utiliza el mismo número para designar alérgenos homólogos de diferentes especies (101). Así, *Bet v 1* y *Mal d 1* corresponden a los dos primeros alérgenos identificados en abedul (*Betula verrucosa*) y manzana (*Malus domestica*), respectivamente que, además, pertenecen al mismo grupo de proteínas de defensa (PR-10).

Para que una proteína se pueda comportar como un alérgeno en una exposición por vía digestiva, es necesario que sea abundante en el alimento y estable al tratamiento térmico, al pH ácido, a la acción de las enzimas proteolíticas del tubo digestivo y a detergentes, como las sales biliares. La estabilidad le permitirá preservar su estructura de manera que las moléculas intactas puedan alcanzar el sistema inmunológico intestinal e inducir una respuesta mediada por la IgE (102).

Alérgenos de origen vegetal:

Las proteínas de plantas presentes en alimentos se pueden clasificar en tres grandes grupos (103) (Figura 6).

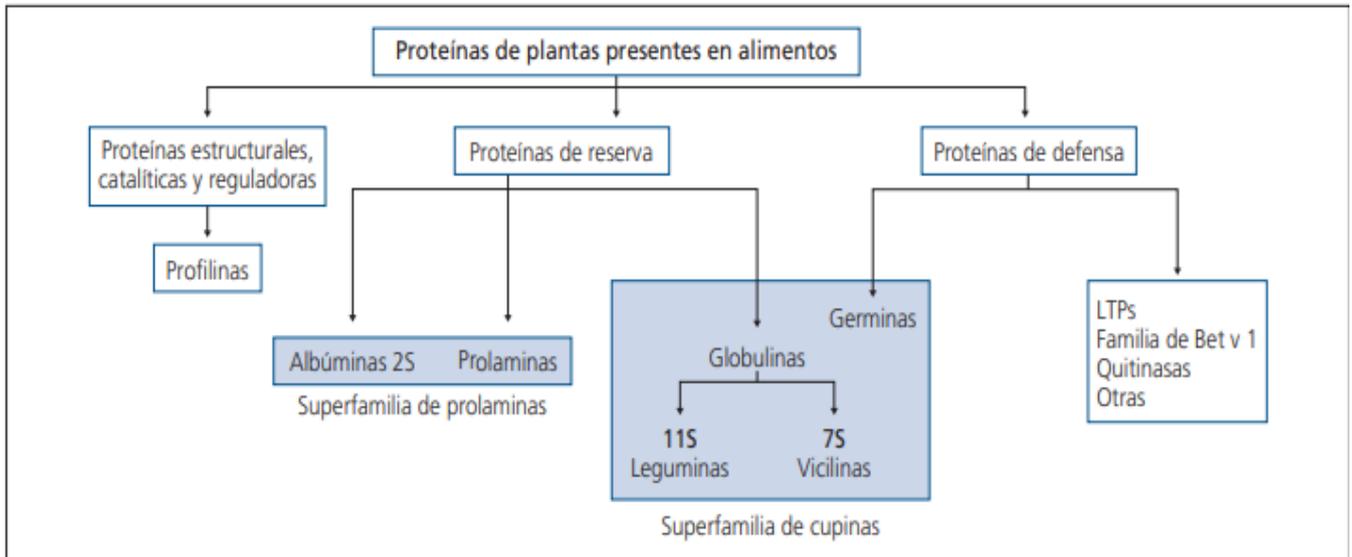


Figura 6. Grupos de proteínas alérgicas de plantas presentes en alimentos. (B.E. García Figueroa et al. Tratado de Alergología 2ª edición, 2015 (103))

1.1.7.1.- Proteínas de reserva:

Las proteínas de reserva son un importante grupo de proteínas de plantas, principalmente de semillas, cuya función primordial es el suministro de nutrientes durante la germinación. Algunas de ellas presentan, además, actividades bioquímicas. Estas proteínas han sido clasificadas a lo largo del pasado siglo, basándose en características tales como su solubilidad en diferentes medios y de ahí el nombre de globulinas o albúminas; también se nombran por su velocidad de sedimentación, tal como albúminas 2S o globulinas 7/8S y 11S. Actualmente se utilizan criterios estructurales y evolutivos. Así, se pueden clasificar en dos grandes superfamilias: prolaminas y cupinas (104). Las fuentes alimenticias principales que contienen proteínas de reserva alérgicas son los cereales, las legumbres, los frutos secos y las especias (105, 106).

- **Superfamilia de prolaminas:** Los alérgenos de esta superfamilia se incluyen en dos grupos de proteínas: las prolaminas propiamente dichas (proteínas mayoritarias de las harinas de cereales) y albúminas 2S.
- ***Prolaminas:*** Las prolaminas son proteínas básicamente insolubles en agua y soluciones salinas diluidas y, frecuentemente, poseen una composición de aminoácidos particularmente rica en prolina y glutamina. La relación de esta fracción de proteínas de las semillas con la alergia ha sido estudiada fundamentalmente en el trigo (107), aunque también se han descrito en arroz y cebada y afectan, fundamentalmente, a manipuladores de cereales (108).
- ***Albúmina 2S:*** Reciben esta denominación por ser proteínas solubles en agua y presentar un coeficiente de sedimentación de 2 Svedbergs (S). Son alérgenos mayoritarios de las leguminosas, frutos secos y especias, y constituyen el grupo de alérgenos más importante y mejor conocido de la superfamilia de las prolaminas. Las albúminas 2S son proteínas codificadas por familias de múltiples genes (109), lo que explica su alto grado de polimorfismo: en una misma semilla se encuentran diversas albúminas 2S con secuencias parecidas pero no idénticas. Se han descrito más de 20 albúminas 2S alergénicas, en más de 15 especies vegetales. Presentan grandes diferencias en su secuencia de aminoácidos: las identidades oscilan entre 12 y 98%, lo que da idea del amplio margen de reactividad cruzada que pueden ofrecer. Una propiedad estructural de las albúminas 2S con gran influencia en su actividad inmunológica es su alta estabilidad frente a tratamientos térmicos o la actividad de enzimas proteolíticas (110-112). Su estructura tridimensional muy compacta y la abundancia de puentes disulfuro, contribuirían a esa estabilidad, lo que les permitiría atravesar las vías digestivas sin apenas ser alteradas y alcanzar el sistema inmunológico asociado al epitelio gastrointestinal, como estructuras complejas y con los epítomos alergénicos intactos.
- **Superfamilia de las cupinas:** La familia de las cupinas comprende proteínas de funcionalidad biológica muy diversa. Algunas poseen actividad enzimática pero el mayor número de ellas son proteínas de reserva no catalíticas de las semillas de plantas. Se encuentran en numerosas especies de monocotiledóneas y dicotiledóneas. La familia de las cupinas incluye tres tipos de proteínas: germinas, globulinas 11S o leguminas y globulinas 7/8S o vicilinas.

- **Germinas:** Se trata de una familia de proteínas caracterizada por presentar gran solubilidad, carácter glicoproteico y gran estabilidad frente a diversos agentes desnaturalizantes, tales como los tratamientos térmicos y la acción de enzimas proteolíticas (113, 114).
- **Leguminas (globulinas 11S) y vicilinas (globulinas 7S):** La mayoría de las cupinas alérgicas pertenecen a estas familias y son proteínas que se encuentran formando parte del material de almacenamiento en legumbres, frutos secos y semillas (115, 116). Por lo que se refiere a las vicilinas, aunque su secuencia de aminoácidos presenta una baja similitud (35-45% de identidad) con las de las leguminas, son proteínas con una estructura tridimensional y organización similar de subunidades. Tanto las leguminas como las vicilinas, así como otros miembros de la familia de las cupinas, presentan una notable estabilidad térmica, aunque sin alcanzar los niveles de las albúminas 2S.

1.1.7.2.- Proteínas de defensa:

La segunda clase de proteínas de plantas que incluye un amplio número de familias de alérgenos relacionados con la alergia a alimentos, está integrada por las proteínas de defensa (muchas de ellas denominadas proteínas PR [pathogenesis-related proteins]) (117, 118). Son componentes de los mecanismos de defensa que poseen las plantas frente al ataque de patógenos (virus, bacterias, hongos) o plagas (insectos, nematodos, ácaros), con una expresión constitutiva o inducible por estrés biótico y abiótico, y que poseen, en general, actividad bactericida, fungicida o insecticida in vitro (118).

La amplia distribución de la mayoría de estas familias de proteínas en el reino vegetal, junto a la estrecha relación estructural de los miembros de una misma familia (alta identidad de secuencia y similar estructura tridimensional, lo que determina la presencia de epítomos comunes), constituye la base molecular de las reacciones cruzadas que existen entre alimentos vegetales, y entre éstos y pólenes (119, 120)

Originalmente se identificaron 5 grupos de proteínas PR (121) pero actualmente se reconocen 17 familias de proteínas PR en función de sus similitudes en la secuencia de aminoácidos, actividades enzimáticas u otras propiedades biológicas y se numeran en el orden en que fueron descubiertas (Figura 7). Las proteínas PR presentan múltiples funciones dentro de la

planta, entre ellas la actividad antifúngica, antibacteriana, insecticida, nematocidas y antiviral. Algunas de las proteínas PR tienen funciones enzimáticas como β -1,3-gluconasa o quitinasa. Otras incluyendo las defensinas y las proteínas de transferencia de lípidos tienen un efecto de permeabilización de la membrana. Por tanto, las proteínas PR tienen función en la resistencia a enfermedades, germinación de semillas y plantas y facilitación para adaptarse al estrés ambiental (122-124).

El tamaño, la estabilidad y la resistencia a las proteasas junto con la capacidad hidrolítica y de permeabilización de la membrana en algunas, hacen que estas proteínas sean excelentes candidatos para provocar una respuesta alérgica (125). Además, las proteínas PR se asocian principalmente con un alto grado de reactividad cruzada debido a la similitud estructural entre algunas de las proteínas principales.

Family	Proteins	Functions	Allergens identified with source and allergenic symptoms
PR-1	PR-1 a, PR-1 b, and PR-1 c	Antifungal	Cuc m 3 (muskmelon)—oral allergy syndrome
PR-2	β -1,3-Glucanases	Cleaves β -1,3-glucans	Hev b 2 (latex)—contact dermatitis Ole e 9 (olive)—respiratory allergy Mus a 5 (banana)—oral allergy syndrome
PR-3	Chitinase types I, II, IV, V, VI, and VII	Endochitinase	Pers a 1 (avocado)—itchy eyes or nose, asthma, swelling, and so forth. Mus a 2 (banana)—food allergy like swelling of lips, anaphylaxis, and so forth
PR-4	Chitinase types I and II	Antifungal and chitinase	Hev b 6.01, Hev b 6.02, and Hev b 6.03 (latex)—contact dermatitis Jun a 3 (mountain cedar), Cry j 1 (Japanese cedar), and Cup a 3 (Arizona cypress)—rhinitis, conjunctivitis, and asthma
PR-5	Thaumatococcus-like proteins	Antifungal	Pru av 2 (cherry), Mal d 2 (apple), Cap a 1 (bell pepper), Act d 2 (kiwi), and Mus a 4 (banana)—oral allergy syndrome
PR-6	Tomato proteinase inhibitor I	Proteinase inhibitor	—
PR-7	Tomato endoproteinase P	Endoproteinase	—
PR-8	Cucumber chitinase	Chitinase III	Hevamine (latex)—contact dermatitis. Ziz m 1 (Indian jujube)—oral allergy syndrome Cof a 1 (coffee)—eye and airway allergy
PR-9	Tobacco lignin-forming peroxidase	Peroxidase	—
PR-10	Parsley "PR-1" Bet v 1, Mal d 1, Api g 1, and Dau c 1	Ribonuclease-like	Bet v 1 (birch pollen)—allergic rhinoconjunctivitis and asthma Pru av 1 (cherry), Mal d 1 (apple), Api g 1 (celery), and Dau c 1 (carrot)—oral allergy syndrome Gly m 4 (soy), Vig r 1 (mung bean), Cor a 1 (hazelnut), and Cas s 1 (chestnut)—oral allergy syndrome
PR-11	Tobacco chitinase type V	Chitinase	—
PR-12	Radish Rs-AFP3	Defensin	—
PR-13	<i>Arabidopsis</i> THI2.1	Thionin	—
PR-14	Lipid transfer proteins	Shuttling of phospholipids and fatty acids	Par j 1 (weed)—rhinitis and asthma Pru p 3 (peach), Mal d 3 (apple), Pru av 3 (cherry), Pru ar 3 (apricot), Cor a 8 (hazelnut), Cas s 8 (chestnut), and Zea m 14 (maize)—oral allergy syndrome
PR-15	Barley OxOa	Oxalate oxidase	—
PR-16	Barley OxOLP	Oxalate-like oxidase	—
PR-17	Tobacco PRp27	Unknown	—

Figura 7. Familias de PR y alérgenos identificados (Sihna et al. 2014 (120))

Familias de proteínas PR:

- **Proteínas PR-1:** Se encontraron por primera vez en el tabaco en respuesta a la infección por el virus del mosaico del tabaco (TMV), con pesos moleculares de 14 a 17 kDa. Posteriormente, se han identificado homólogos de las proteínas PR-1 del tabaco en cebada, tomate, maíz, arroz, etc. Estas proteínas, ampliamente distribuidas del reino vegetal, tienen actividad antifúngica a nivel micromolar contra una serie de hongos fitopatógenos, pero se desconoce su mecanismo de acción. Aunque la familia tiene una amplia distribución, sólo uno de sus miembros se ha asociado con alergia a alimentos, *Cuc m 3*, una proteína minoritaria del melón, con una alta reactividad in vitro pero baja in vivo, que produce SAO. *Cuc m 3* comparte más del 60% de identidad de secuencia con miembros PR-1 de uva, pepino, pimiento y tomate (126, 127).
- **Proteínas PR-2:** La familia de proteínas PR-2 son β -1,3-glucanasas (glucano endo-1,3- β -glucosidasas) que son enzimas monoméricas que tienen un peso molecular alrededor de 25 a 35 kDa. Estas enzimas altamente reguladas, catalizan la escisión hidrolítica de β -1,3-glucanos abundantemente presentes en paredes de células vegetales. Funcionan en respuesta a ataques patogénicos y también están involucrados en varios procesos fisiológicos. Las proteínas PR-2 se dividen en tres clases basadas en la identidad de la secuencia de aminoácidos, la estructura primaria, la localización celular y el modo de expresión. La clase I la conforman los miembros con un tamaño aproximado de 33 kDa, son básicos y localizados en la vacuola celular y se encuentran en el tabaco, tomate, patata y otras especies vegetales. La clase II y clase III son proteínas ácidas con pesos moleculares medios alrededor de 34 a 36 kDa secretados en el espacio extracelular. Se han descrito en alérgenos del latex (*Hev b 2*), en el plátano (*Mus a 5*) y en el polen de olivo (*Ole e 9*). Se ha encontrado que la alergia al látex del árbol *Hevea brasiliensis* está asociada con hipersensibilidad a los alimentos, especialmente aguacate, plátano, castaña, higo, pimiento morrón y kiwi, y se denomina síndrome latex-fruta (128-130).

- **Proteínas PR-3:** Comprende a las quitinasas de las clases I, II, IV, V, VI y VII, proteínas monoméricas de pesos moleculares de 25-35 kDa, que hidrolizan los enlaces glucosídicos de la quitina, un componente de las paredes celulares de hongos y elementos exoesqueléticos de algunos animales. Los principales alérgenos se han identificado en la castaña (*Cas s 5*), aguacate (*Pers a 1*) y plátano (*Mus a 2*). Son responsables de alergia alimentaria, que pueden producir desde síntomas leves (SAO) a reacciones de anafilaxia. Dado que estas proteínas se caracterizan por la presencia de una estructura conservada relacionada con la heveína, los pacientes con exposición previa a proheveína de látex o heveína son candidatos potenciales para una reacción cruzada con estas frutas y hortalizas (131, 132).
- **Proteínas PR-4:** Son quitinasas de clases I y II, con pesos moleculares alrededor de 13 a 14,5 kDa. Entre los más relevantes se encuentran la proheveína de *Hevea brasiliensis* (*Hev b 6.01*), una proteína rica en cisteína, que es uno de los principales alérgenos del látex de caucho natural, especialmente común en los trabajadores de la salud. La heveína es el mayor alérgeno de reactividad cruzada, lo que hace que pacientes con alergia al látex presenten hipersensibilidad a alimentos vegetales (síndrome látex-fruta). Contiene 14 residuos de cisteína que estabilizan su conformación terciaria al formar múltiples puentes disulfuro. Después del procesamiento postranscripcional, la proheveína genera heveína N-terminal de 4,7 kDa (*Hev b 6.02*) y heveína C-terminal de 14 kDa (*Hev b 6.03*), ambos alérgenos (133)
- **Proteínas PR-5:** Se trata de las taumatinas, proteínas antifúngicas de unos 23 kDa, muchas de ellas inducidas en respuesta al ataque por patógenos. Tienen 16 cisteínas conservadas que forman 8 puentes disulfuro, lo que las dota de una estructura estable y resistente, en general, a proteasas y tratamientos térmicos. Los alérgenos alimentarios identificados en este grupo incluyen melocotón (*Pru p 2*), manzana (*Mal d 2*), plátano (*Mus a 4*), cereza (*Pru av 2*), pimienta (*Cap a 1*), kiwi (*Act d 2*), y una proteína homóloga de la uva, responsables de SAO. También se han identificado en varios pólenes, de ciprés de Arizona (*Cup a 3*), cedro de montaña (*Jun a 3*) y cedro rojo oriental (*Jun v 3*), y una proteína en el trigo (*Triticum aestivum*) causante de alergia respiratoria en panaderos (134-136).

- **Proteínas PR-8:** Las proteínas PR-8 comprenden quitinasas pertenecientes al tipo de clase III que tienen actividad lisozima (137). Una de las principales proteínas del látex, que representa a este grupo, es hevamina (*Hev b 14*) que muestra actividad tanto lisozima como quitinasa. Es una quitinasa básica de 30 kDa. En el árbol frutal tropical *Ziziphus mauritiana* se ha identificado *Ziz m 1*, uno de sus alérgenos principales que produce SAO y tiene reactividad cruzada con el alérgeno del látex. Otra de las proteínas se ha identificado en el café (*Cof a 1*), que puede producir alergia respiratoria en trabajadores expuestos al polvo de los granos de café verdes (137)
- **Proteínas PR-10:** son proteínas intracelulares con función enzimática desconocida. Algunas de ellas se inducen bajo diversos tipos de condiciones de estrés y actúan como alérgenos comunes. Sin embargo, otros miembros de esta familia también se expresan de forma constitutiva, lo que indica su participación en el desarrollo de las plantas (138). Los componentes de la familia PR-10 tienen bajo peso molecular (alrededor de 15 a 16 kDa) y son ligeramente ácidos, resistentes a las proteasas y principalmente intracelulares y citosólicos (139). Las proteínas PR-10 no están relacionadas estructuralmente con ninguna otra clase de proteínas PR. Aunque el grupo está ampliamente estudiado, la función exacta de estas proteínas aún no está clara. Algunas de estas proteínas podrían tener un papel protector porque se inducen cuando las plantas sufren agresiones por patógenos o tensiones ambientales. En áreas ricas en Abedules y otras especies del orden Fagales (Aliso, Avellano, etc.), como son los países del centro y norte de Europa, un alto porcentaje de paciente polínicos tienen niveles significativos de IgE frente al alérgeno principal de polen de abedul *Bet v 1*. Entre éstos es muy frecuente encontrar sujetos que muestran síntomas frente a diferentes alimentos vegetales de la familia de las rosáceas, tales como la manzana, el melocotón y la cereza. Asimismo pueden presentar manifestaciones clínicas con la ingestión la avellana, el apio, la zanahoria, el cacahuete y la soja. Se han caracterizado alérgenos homólogos a *Bet v 1* de manzana (*Mal d1*), cereza dulce (*Pru av 1*), apio (*Api g 1*), zanahoria (*Dau c 1*), melocotón (*Pru p 1*) y pera (*Pir c 1*), soja (*Gly m 4*), cacahuete (*Ara h 8*), plántulas de frijol mungo (*Vig r 1*), avellana (*Cor a 1*) y castaña (*Cas s 1*).

- **Proteínas PR-14:** Las proteínas PR-14 se identifican como proteínas de transferencia de lípidos (LTP) originalmente nombradas por su capacidad para transferir fosfolípidos y otros grupos de ácidos grasos a través de las membranas celulares. Son un grupo muy conservado de pequeñas proteínas con pesos moleculares en el rango de 9-10 kDa presentes en grandes cantidades en plantas superiores. Se encuentran en cantidades significativas en el tejido vascular y en las capas externas de las plantas, lo que explicaría la mayor capacidad alergénica de la piel respecto a la pulpa en las frutas rosáceas. Están involucradas en la defensa de las plantas contra las agresiones bacterianas y fúngicas, así como frente a situaciones de estrés ambiental como la sequía, el calor y el frío. Son capaces de atravesar el sistema inmunológico gastrointestinal, permitiendo la sensibilización e induciendo IgE específica y por lo tanto provocando síntomas clínicos graves (140, 141). Las LTP son los alérgenos más importantes de las frutas rosáceas, como el melocotón (*Pru p 3*), la manzana (*Mal d 3*), albaricoque (*Pru ar 3*), cereza (*Pru av 3*) y ciruela (*Pru d 3*) entre otros. Los pacientes alérgicos a las proteínas PR-14 de las frutas tienden a presentar mayor tasa de anafilaxia (36%) que los pacientes que tienen alergia a las proteínas PR-10 de las frutas (18%). Se dividen en 2 tipos, las específicas para ciertas clases de fosfolípidos y las que son capaces de transportar diversas clases de lípidos, denominadas LTP no específicas.

La estructura del alérgeno *Pru p 3* del melocotón, perteneciente a esta familia, ha sido ampliamente estudiada (142). La estructura principal está representada por un dominio compacto α -helicoidal, en el que las 4 hélices están conectadas por bucles cortos. Los 4 puentes disulfuro formados por 8 residuos de cisteína conservados le confieren una gran resistencia a temperaturas extremas y cambios de pH. Dado que estas proteínas y la patología asociadas a las mismas son el objetivo de estudio de esta tesis, se comentarán ampliamente en un apartado específico posterior.

1.1.7.3.- Proteínas estructurales, catalíticas y reguladoras.

Profilinas:

Las profilinas de las plantas son proteínas citosólicas de 14 kDa que participan en la regulación del grado de polimerización de los filamentos de actina (componentes básicos del citoesqueleto) (143). Todas las profilinas comparten una estructura tridimensional plegada

altamente conservada compuesta por 2 α hélices en los extremos amino y carboxi terminal y 6 hojas centrales anti paralelas β . Además, presentan una elevada identidad de secuencia, siendo al menos del 75% entre fuentes de organismos relacionados distantemente. Como consecuencia, la reactividad cruzada mediada por IgE entre las profilinas homólogas se produce prácticamente entre cada fuente vegetal dando lugar a fenómenos de polisensibilización y síndrome polen-alimentos y alimentos-látex (144).

En su papel como alérgeno alimentario se estima que hasta un 50% de los individuos sensibilizados a profilinas presentarán clínica de alergia alimentaria. Son alérgenos alimentarios que producen sensibilización vía inhalatoria, sensibles a las altas temperaturas y a la digestión de las enzimas gástricas, por lo que fundamentalmente producen reacciones alérgicas leves como SAO, aunque se han descrito reacciones sistémicas en áreas de España con una alta exposición a polen de gramíneas. Recientemente Barber y colaboradores han puesto de manifiesto el papel de mucosa oral en el desarrollo de reacciones alérgicas graves a alimentos por sensibilización a profilina en la que se produce un remodelado de la mucosa oral asociado a una disrupción de la barrera epitelial con la liberación de señales inflamatorias (145, 146). Los alimentos típicamente implicados con la sensibilización a profilinas son el tomate crudo, el melón, la sandía, los cítricos, el plátano, la piña y el calabacín.

Existen diferencias geográficas en la frecuencia de sensibilización a profilinas en pacientes con polinosis y alergia a alimentos vegetales asociada. En el Centro y Norte de Europa en los alérgicos al polen de abedul no suele superar el 20% y, al estar los pacientes sensibilizados simultáneamente a PR-10, su relevancia clínica es cuestionada. Sin embargo, en pacientes alérgicos a pólenes de artemisa o gramíneas, la frecuencia es superior, habiendo superado incluso el 50% en zonas de España con alta presión alérgica de gramíneas (147, 148).

Se han identificado la profilina de avellana (*Cor a 2*) y las profilinas de rosáceas como fresa (*Fra a 4*), de manzana (*Mal d 4*), de cereza (*Pru av 4*), de almendra (*Pru du 4*), de melocotón (*Pru p 4*) y de pera (*Pyr c 4*) entre otros, como responsables de reactividad cruzada con polen gramíneas y/o con polen de abedul. *Bet v 2*, la primera profilina de planta identificada, *Api g 4*, profilina de apio y *Dau c 4*, la profilina de zanahoria, juegan un papel esencial en el desarrollo del síndrome de reactividad cruzada entre especias y abedul (149).

1.1.8 Cofactores.

Las reacciones alérgicas sistémicas, que se expresan como urticaria generalizada o como anafilaxia, pueden estar provocadas por un desencadenante claro, fácilmente identificable por el paciente y por el personal sanitario o, en un porcentaje no despreciable de casos, por una causa no identificable de manera evidente, viéndose dificultado el proceso diagnóstico. Las circunstancias que dificultan la identificación del agente responsable pueden deberse a la ingesta de una comida con múltiples ingredientes, cuando el alérgeno causante es un alérgeno oculto o si la reacción ocurre únicamente cuando el alérgeno se consume junto con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en un periodo de tiempo cercano o simultáneo a la realización de ejercicio físico, junto con bebidas alcohólicas, en situaciones de estrés o durante el periodo menstrual, entre otros. Esto último es lo que se conoce como alergia alimentaria inducida por cofactor. El paciente, en estos casos, puede tolerar ese mismo alimento en ausencia del cofactor y, de hecho, con frecuencia lo vuelve a consumir sin problemas. Esto da lugar a diagnósticos erróneos y que no se identifique fácilmente ese alimento como alergénico. El más conocido de estos síndromes es la anafilaxia por ingesta de trigo dependiente de ejercicio. En este cuadro, los pacientes presentan episodios de anafilaxia al realizar esfuerzos físicos después de la ingesta de alimentos elaborados con harina de trigo. La omega-5-gliadina es el alérgeno responsable en la mayoría de los casos (150). En nuestra población, se ha observado que un número considerable de pacientes presentan reacciones sistémicas relacionadas con alimentos vegetales, especialmente vegetales crudos (lechuga, tomate), legumbres, frutos secos o frutas y la presencia de cofactores. Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) son los alérgenos más frecuentemente implicados en las reacciones anafilácticas potenciadas por cofactor en el área mediterránea (151).

En ocasiones, los alimentos no son capaces de inducir una reacción alérgica por sí solos o los síntomas que producen son muy leves, mientras que en presencia de determinados cofactores, entre dos horas antes y cuatro horas después de la ingestión del alimento culpable, son capaces de inducir una reacción alérgica o aumentar su gravedad. Diversos estudios sugieren que los cofactores están implicados hasta en un 30% de las reacciones anafilácticas en adultos (152, 153). Se han propuesto varios mecanismos como responsables de dicho fenómeno, como el aumento de la biodisponibilidad del alérgeno y disminución del umbral de activación celular (mastocitos y basófilos). Los cofactores descritos más importantes son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ejercicio físico, la ingesta de alcohol, la menstruación, el estrés o cualquier combinación de los anteriores (98)

1.1.9 Reactividad cruzada

Dentro del sistema inmunológico, una de las características principales de los anticuerpos es la gran especificidad con la que reconocen los antígenos. Sin embargo, se sabe que una determinada inmunoglobulina (en este caso IgE) puede unirse a diferentes proteínas antigénicas. La explicación de este hecho estriba en que el anticuerpo reconoce tan solo a un número limitado de aminoácidos del antígeno, el conocido como epítipo. Puesto que son suficientes unos pocos aminoácidos para constituir un epítipo, basta con que dos proteínas muestren homología parcial en su secuencia de aminoácidos para que pueda existir reactividad cruzada entre ellas.

La reactividad cruzada es un fenómeno inmunológico por el que un mismo anticuerpo IgE reconoce a dos antígenos de diferentes fuentes alérgicas que comparten características en la estructura primaria (secuencia de aminoácidos) y terciaria (conformación tridimensional que determina su actividad biológica). La reactividad cruzada se da entre proteínas relacionadas taxonómicamente con un elevado grado de homología estructural o de identidad de secuencia de aminoácidos y entre proteínas homólogas bien preservadas a lo largo de la evolución con función similar y que están presentes en múltiples fuentes alérgicas taxonómicamente distantes. Es importante conocer el grado de identidad entre proteínas para que se produzca esta reactividad cruzada (154-156). Actualmente, las guías de la WAO para la predicción de alergenidad entre proteínas considera que para que se pueda producir reactividad cruzada entre dos proteínas deben compartir al menos el 35% de identidad de secuencia en un fragmento de 80 aminoácidos o una identidad completa con un péptido de 6-8 aminoácidos de un alérgeno. De forma genérica, se considera necesaria una identidad de secuencia de aminoácidos superior al 70% para que se produzca reactividad cruzada con relevancia clínica. La reactividad in vitro no siempre se traduce en expresión clínica. La habilidad de los alérgenos para producir reactividad clínica está influenciada por la respuesta inmune del huésped contra el alérgeno (afinidad de la IgE por el alérgeno, concentración de IgE), la exposición (concentración, vía de sensibilización, presencia de cofactores) y características del propio alérgeno (grado de homología, solubilidad, estabilidad y digestibilidad) (156).

Llama la atención el hecho de que exista reactividad cruzada entre alérgenos de especies que no tienen una relación taxonómica directa entre sí. En los últimos años se han descrito varios

síndromes clínicos de alergias asociadas entre especies distantes, generalmente de aeroalérgenos y alimentos, habiéndose demostrado la existencia de reactividad cruzada entre ellas. La aplicación de las técnicas de biología molecular al estudio de estos síndromes clínicos ha permitido identificar distintas familias de antígenos que reaccionan de forma cruzada entre especies no relacionadas, tanto en el reino animal como en el vegetal. Se ha acuñado el término de panalérgenos para definir a estos antígenos, responsables de reactividad cruzada entre especies que pertenecen a varias familias taxonómicamente lejanas.

Con respecto a su etiopatogenia, los panalérgenos suelen ser proteínas cuya secuencia ha sido muy conservada por la evolución filogenética, porque desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes. De hecho, la mayoría de los panalérgenos hasta ahora identificados se encuadran en grupos de proteínas de defensa, proteínas del citoesqueleto o proteínas musculares, todas ellas con funciones claramente relevantes. Por otra parte, es muy interesante considerar que, mientras que los niños se suelen sensibilizar primariamente a los alimentos por la vía digestiva, debido a un fallo del mecanismo de tolerancia inmunológica, los adultos que muestran alergia asociada a aeroalérgenos y alimentos, probablemente se sensibilicen al panalérgeno por vía respiratoria dando lugar dicha sensibilización, de forma secundaria, a reacciones alérgicas por determinados alimentos (157).

El creciente número de alérgenos identificados y caracterizados, está desvelando la base molecular de importantes síndromes de reactividad cruzada lo que, sin duda, repercute en los protocolos de diagnóstico y tratamiento. No se puede hablar, de un modo genérico, de patrones específicos en estos síndromes ya que un paciente sensibilizado frente a un determinado alimento no necesariamente desarrollará alergia frente a todas las fuentes con potencial reactividad. Los alimentos poseen con frecuencia varias proteínas alergénicas. Cada paciente está sensibilizado frente a un conjunto diferente de alérgenos y reconoce solamente determinados epítomos en ellos. Además, la presencia de IgE específica frente a varios alérgenos con reactividad cruzada no implica la aparición de síntomas clínicos.

El diagnóstico correcto de la repercusión clínica en cada paciente alérgico a un determinado alimento es clave para el establecimiento de la recomendación terapéutica, así como de pautas de alimentación. En la actualidad, dicho diagnóstico definitivo solo es posible mediante la evaluación alergológica adecuada con ensayos in vitro, algunos de los cuales dan mucha información y son herramientas muy potentes, como es el caso de las micromatrices (microarrays) de alérgenos (158) y provocación oral siempre que no esté contraindicada. Hay

que tener en cuenta que el diagnóstico in vitro tiene limitaciones pudiendo dar lugar a falsos negativos, por la escasa representación en los extractos comerciales de determinados alérgenos lábiles y, como se ha comentado anteriormente, también conduce a falsos positivos.

1.1.10 Métodos diagnósticos:

Un diagnóstico correcto de alergia a los alimentos es el primer paso para poder instaurar un tratamiento adecuado. El tratamiento de elección en esta enfermedad es la retirada de la dieta del alimento responsable y todos los productos que lo contengan. Si el diagnóstico es erróneo y no se excluye de la dieta el alimento adecuado, se puede poner en peligro la vida del paciente.

El proceso diagnóstico de las reacciones IgE mediadas se basa en: historia clínica, demostración de IgE específica mediante técnicas in vivo e in vitro, y confirmación de la sospecha diagnóstica mediante prueba de exposición controlada siempre que no esté contraindicada y no sea de riesgo extremo para el paciente. En el caso de las reacciones no mediadas por IgE o de mecanismo mixto (IgE/celular), como las enfermedades digestivas eosinofílicas o la dermatitis atópica, la aplicación de las pruebas diagnósticas alérgicas tienen una rentabilidad inferior y, en ocasiones, es necesario incluso una prueba de dieta de exclusión con posterior exposición oral e introducción del alimento en la dieta con control de la respuesta clínica.

Historia clínica:

La evaluación de la alergia a alimentos requiere llevar a cabo una historia clínica y una exploración para abordar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, identificar posibles alimentos desencadenantes y el mecanismo inmunológico subyacente y así poder elegir las pruebas diagnósticas necesarias. Las manifestaciones clínicas de la alergia a los alimentos son relativamente limitadas, pero hay que tener en cuenta que los mismos síntomas pueden producirse, tanto por un mecanismo alérgico, como no alérgico, y que ningún síntoma o signo es patognomónico de la alergia a los alimentos (98)

Las reacciones mediadas por IgE se presentan, típicamente, con síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, eritema y/o prurito), digestivos (náuseas, vómitos y/o dolor abdominal),

respiratorios (rinitis, tos persistente, disfonía, sibilancias, estridor, dificultad respiratoria y/o congestión nasal) y, con menor frecuencia, del sistema circulatorio (palidez, hipotensión o shock). En contraste, las reacciones alérgicas no mediadas por IgE o las de mecanismo mixto se presentan, generalmente, con síntomas predominantemente digestivos (vómitos, diarrea, dolor abdominal y/o sangre en las heces), o eccemas cutáneos tardíos, como dermatitis de contacto o dermatitis atópica.

En la historia clínica es importante que quede recogido: síntomas presentados por el sujeto, posible alimento o alimentos implicados, tolerancia previa y posterior a dicho alimento y tolerancia o síntomas con otros alimentos relacionados por taxonomía o con reactividad cruzada conocida, tiempo de latencia entre la ingestión del alimento y la aparición del cuadro clínico, forma en la que se ha consumido (crudo, cocido, horneado, con o sin piel), ruta de exposición (oral, inhalación o cutánea), cantidad ingerida, presencia de cofactores (ejercicio, AINEs, alcohol, estrés, menstruación), antecedentes familiares y personales de otras enfermedades atópicas (rinitis, conjuntivitis, asma, dermatitis atópica), sensibilización a aeroalérgenos, tratamientos farmacológicos concomitantes y recibidos durante la reacción.

La historia clínica es esencial, pero por sí sola no permite un diagnóstico de alergia IgE mediada por lo que debe ir acompañada de pruebas diagnósticas adicionales que demuestren la presencia de IgE específica (159).

Pruebas cutáneas intraepidérmicas:

La prueba intraepidérmica es el método de elección para explorar la sensibilización mediada por anticuerpos de la clase IgE frente a un alimento en los pacientes con sospecha de alergia a los alimentos. Mide la actividad biológica de los anticuerpos IgE mediante la activación de los mastocitos en la piel. Se realiza siguiendo las normas aceptadas internacionalmente (54). Se utilizan extractos glicerinados (a la dilución 1:10 o 1:20 p/v), un control positivo (histamina) y otro negativo (suero salino). Se aplica una gota de los reactivos mencionados en la cara interna del antebrazo y se punciona con una lanceta. La lectura se efectúa a los 15 minutos y se considera positiva una prueba que sea mayor que el control negativo en, al menos, 3 mm si se mide el diámetro medio de pápula, o 7 mm² si se determina el área (160).

Un resultado positivo de la prueba intraepidérmica indica una sensibilización mediada por IgE frente a dicho alimento, pero por sí sola no indica relevancia clínica. La prueba intraepidérmica es una técnica sencilla, barata, segura y reproducible, y permite una evaluación rápida del

paciente para explorar la existencia de sensibilización a diversos alimentos, pero tiene un valor predictivo positivo bajo en el diagnóstico clínico de alergia a los alimentos (160). Tan solo en los casos de reacción anafiláctica o historia inequívoca tras la ingestión de un alimento aislado, o de reacciones sugestivas, recientes y repetidas con un mismo alimento, una prueba cutánea positiva se considera de valor diagnóstico definitivo (161).

Las pruebas intraepidérmicas tienen una elevada sensibilidad, pero esta puede disminuir porque se utilice un extracto de mala calidad, contenga poca cantidad del alérgeno mayoritario o se haya degradado el alérgeno en el proceso de extracción. En este caso, si el resultado de la prueba intraepidérmica es negativo y la historia es muy sugestiva de alergia, se debe repetir la prueba con el alimento fresco antes de concluir que el paciente no tiene IgE específica frente a dicho alimento (162, 163). Estas pruebas intraepidérmicas se conocen como prick-prick y se realizan mediante una punción previa del alimento (sustituyendo al extracto comercial) y posterior punción del antebrazo con la misma lanceta.

Determinación de IgE específica en suero:

Los métodos validados para medir cuantitativamente IgE específica tienen una fiabilidad diagnóstica muy elevada, de forma que una prueba positiva indica la existencia de IgE específica y, por tanto, la sensibilización frente al alérgeno que se estudia. Al igual que en el caso de las pruebas intraepidérmicas, un resultado positivo de IgE específica de forma aislada no es diagnóstica de alergia a los alimentos (160). En la práctica clínica, las pruebas intraepidérmicas y la determinación de IgE sérica específica son pruebas que se utilizan de forma conjunta.

Se ha relacionado de forma directamente proporcional el tamaño de la pápula y los niveles de IgE sérica específica frente a un alimento con la relevancia clínica a dicho alimento, como ocurre con la leche, el huevo y el cacahuete en los que un valor predictivo positivo por encima del 95% es altamente indicativo de reactividad clínica. Sin embargo, no son predictivos de la gravedad de la reacción (159).

Diagnóstico molecular:

El término diagnóstico por componentes o diagnóstico molecular se ha utilizado para designar el procedimiento fundamentado en la identificación de las proteínas alergénicas de los

antígenos completos, dichas proteínas se purifican a través de una fuente natural o bien a través de la síntesis de proteínas recombinantes. Los avances en proteómica que incluye electroforesis en gel en dos dimensiones, espectrometría de masas, micromatrices de proteínas y la mejora de la aplicación bioinformática, han permitido ampliar la lista de componentes de los alimentos (164, 165). El diagnóstico por componentes puede mejorar el diagnóstico de la alergia a los alimentos ya que nos permite determinar el perfil de reactividad clínica del paciente y valorar el patrón de sensibilización. Su aplicación mejora la especificidad en el diagnóstico de alergia para algunos alimentos, distinguiendo reactividad clínica o alergia, de sensibilización.

En la actualidad se dispone de una amplia batería de proteínas purificadas o recombinantes identificadas como alérgenos de los alimentos y que tienen un papel informativo sobre ciertas características clínicas de los pacientes, por lo que su utilización permite mejorar el diagnóstico y la valoración del pronóstico de los pacientes alérgicos. Los componentes están, en la actualidad, disponibles en formato de micromatrices (ImmunoCap ISAC, Thermo Fisher) o de forma individual (ImmunoCap).

El análisis uniplex mediante InmunoCAP (Thermo Fisher Scientific/Phadia, Uppsala, Suecia) permite cuantificar los niveles de IgE específica en suero a una sola molécula alergénica por ensayo, de forma cuantitativa y expresado en kilo unidades de anticuerpo por litro (rango 0.1-100 KU/L), lo que facilita la comparación entre diferentes reactivos alergénicos (extractos completos versus moléculas alergénicas) y el cálculo de la relación entre IgE específica e IgE total. Presenta una elevada sensibilidad y precisión, una elevada reproducibilidad de los resultados y un bajo coeficiente de variación. Además, no presenta interferencia con la posible coexistencia de anticuerpos IgG específicos para el alérgeno. Todo ello hace que aumente la exactitud de los resultados siendo una buena herramienta de cribado o “screening”. Sin embargo, sus limitaciones son que sólo se obtiene un resultado por determinación, lo que dificulta el diagnóstico en pacientes polisensibilizados aumentando el coste si se necesitan múltiples determinaciones, así como la necesidad de mayor cantidad de suero (166-168).

La modalidad multiplex permite la determinación de perfil de IgE frente a una gran cantidad de moléculas alergénicas a la vez. Es una micromatriz en la que los alérgenos están químicamente preactivados e inmovilizados en el fondo de un pocillo en un portaobjetos de vidrio mediante un proceso denominado “punteado” y que se realiza industrialmente, lo que permite la determinación simultánea de forma semicuantitativa de la IgE específica a 112 alérgenos

nativos purificados o recombinantes (Figura 8), de más de 50 fuentes alergénicas diferentes, de cuatro pacientes a la vez en un solo ensayo con una mínima cantidad de suero (30µl). El análisis consiste en dos fases: primero el suero de cada paciente se deposita en un pocillo, tras dos horas de incubación, cuando las IgE específicas se han unido a los alérgenos se lavan y se vuelven a incubar con un anticuerpo anti-IgE marcado con un fluorocromo. A continuación, tras un nuevo lavado y secado se introduce el biochip en un escáner láser para analizar la fluorescencia que representa la sensibilización de ese paciente. Posteriormente se procede al análisis de las imágenes y a la emisión del informe mediante el programa informático "MicroarrayImageAnalysis" (MIA). Con una curva de calibración estándar los resultados se representan en un rango de 0.3 a 100 unidades internacionales estandarizadas ISAC (ISU) que ofrecen una indicación semicuantitativa de las concentraciones de IgE, por lo tanto, los resultados obtenidos no son comparables con los obtenidos mediante el sistema InmunoCAP, pero sí muestran una buena correlación que varía según el alérgeno analizado (166). Esta técnica ofrece una amplia visión del perfil de reconocimiento de IgE específica, especialmente útil en los pacientes polisensibilizados con sospecha de sensibilización a alérgenos por reactividad cruzada, sobre todo cuando se identifican aeroalérgenos y alérgenos alimentarios y/o con síntomas o cuadros clínicos complejos, así como en la anafilaxia idiopática.

<i>Tech</i>	
ISAC	ImmunoCAP

<i>Allergen Component</i>			
	SOURCE	COMPONENT	PROTEIN FAMILY OR FUNCTION

n	
n	
n	
r	r
r	r
r	
r	r
r	r
r	
r	r
r	r
r	
r	
n	
n	New
n	New
n	New
n	
r	r
r	r
r	r
n	New
r	r
r	r
r	r
n	
n	n
n	n
n	New
r	New
r	r
n	

FOODS OF PLANT ORIGIN	<i>Kiwi</i>	Act d 1	Cysteine protease
		Act d 2	Thaumatococcus protein
		Act d 5	Kiwelin
		Act d 8	PR-10
	<i>Celery</i>	Api g 1	PR-10
	<i>Apple</i>	Mal d 1	PR-10
	<i>Peach</i>	Pru p 1	PR-10
		Pru p 3	LTP
	<i>Cashew nut</i>	Ana o 2	Storage protein, 11S globulin
	<i>Brazil nut</i>	Ber e 1	Storage protein, 2S albumin
	<i>Hazelnut</i>	Cor a 1.0401	PR-10
		Cor a 8	LTP
		Cor a 9	Storage protein, 11S globulin
	<i>Walnut</i>	Jug r 1	Storage protein, 2S albumin
		Jug r 2	Storage protein, 7S globulin
		Jug r 3	LTP
	<i>Sesame</i>	Ses i 1	Storage protein, 2S albumin
	<i>Peanut</i>	Ara h 1	Storage protein, 7S globulin
		Ara h 2	Storage protein, 2S albumin
		Ara h 3	Storage protein, 11S globulin
		Ara h 6	Storage protein, 2S albumin
		Ara h 8	PR-10
		Ara h 9	LTP
	<i>Soy bean</i>	Gly m 4	PR-10
		Gly m 5	Storage protein, Beta-conglycinin
		Gly m 6	Storage protein, Glycinin
	<i>Buckwheat</i>	Fag e 2	Storage protein, 2S albumin
	<i>Wheat</i>	Tri a 14	LTP
		Tri a 19	Omega 5 gliadin
		Tri a aA_T1	Alpha-Amylase / Trypsin Inhibitor

n	n	GRASS POLLEN	<i>Bermuda</i>	Cyn d 1	Grass group 1	
r	r		<i>Timothy</i>	Phl p 1	Grass group 1	
r	r			Phl p 2	Grass group 2	
n	n			Phl p 4	Berberine bridge enzyme	
r	r			Phl p 5	Grass group 5	
r	r			Phl p 6	Grass group 6	
r	r			Phl p 7	Polcalcin	
r	r			Phl p 11	Trypsin inhibitor	
r	r			Phl p 12	Profilin	
r		TREE POLLEN	<i>Alder</i>	Aln g 1	PR-10	
r	r		<i>Birch</i>	Bet v 1	PR-10	
r	r			Bet v 2	Profilin	
r	r			Bet v 4	Polcalcin	
r			<i>Hazel</i>	Cor a 1.0101	PR-10	
n			<i>Japanese cedar</i>	Cry j 1	Pectate lyase	
n	n		<i>Cypress</i>	Cup a 1	Pectate lyase	
n	n		<i>Olive</i>	Ole e 1	Trypsin inhibitor	
n	n		New		Ole e 7	LTP
r			New		Ole e 9	Glucanase
r				<i>Plane</i>	Pla a 1	Invertase Inhibitor
n					Pla a 2	Polygalacturonases
r			New		Pla a 3	LTP
n	n	WEED POLLEN	<i>Ragweed</i>	Amb a 1	Pectate lyase	
n	n		<i>Mugwort</i>	Art v 1	Defensin	
n	n			Art v 3	LTP	
r			New	<i>Goosefoot</i>	Che a 1	Trypsin Inhibitor
r				<i>Mercury</i>	Mer a 1	Profilin
r	r			<i>Wall pellitory</i>	Par j 2	LTP
r			New	<i>Plantain</i>	Pla l 1	Pectate lyase
n	n			<i>Saltwort</i>	Sal k 1	Pectin methylesterase
r	r	LATEX	<i>Latex</i>	Hev b 1	Rubber elongation factor	
r	r				Hev b 3	Small rubber particle protein
r	r				Hev b 5	Acidic protein
r	r				Hev b 6.01	Prohevein
r	r				Hev b 8	Profilin

n	n	New	CCD	Bromelain	MUXF3	CCD-marker	
n	n		FOOD OF ANIMAL ORIGIN	Cow's milk	Bos d 4	Alpha-lactalbumin	
n	n					Bos d 5	Beta-lactoglobulin
n	n				Cow's milk and meat	Bos d 6	Serum Albumin
n	n				Cow's milk	Bos d 8	Casein
n	n					Bos d Lactoferrin	Transferrin
r	r				Cod	Gad c 1	Parvalbumin
n	n				Egg white	Gal d 1	Ovomucoid
n	n					Gal d 2	Ovalbumin
n	n					Gal d 3	Conalbumin/Ovotransferrin
n					Egg yolk/chicken meat	Gal d 5	Livetin/Serum Albumin
n		New			Shrimp	Pen m 1	Tropomyosin
n		New				Pen m 2	Arginine kinase
n						Pen m 4	Sacroplasmic Calcium binding protein
r	r		ANIMALS	Dog	Can f 1	Lipocalin	
r	r					Can f 2	Lipocalin
n	n					Can f 3	Serum Albumin
r		New				Can f 5	Arginine esterase/kalikkrein
r		New			Horse	Equ c 1	Lipocalin
n						Equ c 3	Serum Albumin
r	r				Cat	Fel d 1	Uteroglobin
n	n					Fel d 2	Serum Albumin
r						Fel d 4	Lipocalin
n					Mouse	Mus m 1	Lipocalin
r	r		MOULDS	Alternaria	Alt a 1	Acidic glycoprotein	
r						Alt a 6	Enolase
r	r				Aspergillus	Asp f 1	Mitogillin family
r	r					Asp f 3	Peroxisomal protein
r	r					Asp f 6	Mn superoxide dismutase
r					Cladosporium	Cla h 8	Mannitol dehydrogenase
r		New	MITES	Blomia	Blo t 5	Group 5 mite allergen	
n					Dermatophagoides	Der f 1	Cysteine protease
r						Der f 2	NPC2 family
n	n					Der p 1	Cysteine protease
r	r					Der p 2	NPC2 family
r	r					Der p 10	Tropomyosin
r		New			Lepidoglyphus	Lep d 2	NPC2 family
r			COCK-ROACH	Cockroach	Bla g 1	Cockroach group 1	
r						Bla g 2	Aspartic protease
r						Bla g 5	Glutathione S-transferase
n						Bla g 7	Tropomyosin
r	r		VENOM	Honey bee	Api m 1	Phospholipase A2	
n						Api m 4	Melittin
r	r	New			Paper wasp	Pol d 5	Antigen 5
r	r	New			Common wasp	Ves v 5	Antigen 5
r			PARASITE	Anisakis	Ani s 1	Serine protease inhibitor	
r						Ani s 3	Tropomyosin

Figura 8. Componentes alérgicos del ISAC.

Prueba de exposición oral con alimentos:

La prueba de exposición oral al alimento consiste en administrar el alimento bajo un estrecho control del especialista, para demostrar alergia o tolerancia al alimento. La prueba se realiza con el alimento implicado en la reacción y al que el paciente está sensibilizado y es el procedimiento definitivo para confirmar o descartar, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de alergia clínica a un alimento. A pesar de que es una prueba con cierto peligro, dado los beneficios que aporta un resultado negativo, el riesgo que es necesario asumir es razonable cuando se realiza bajo las condiciones adecuadas.

En general, se recomienda el uso de la prueba de exposición oral para el diagnóstico de la alergia a los alimentos (160), ya que su papel sigue siendo crucial en el manejo diagnóstico de esta patología. Esta prueba permite una orientación dietética correcta, descartando innecesarias dietas de evitación, es una prueba segura, cuando se cumplen los requisitos necesarios y se dan las condiciones adecuadas para su realización e, incluso, incrementa la calidad de vida de los pacientes con alergia a alimentos, especialmente cuando el resultado de la prueba de exposición oral es favorable (169).

La prueba de exposición oral no es necesaria para el diagnóstico en los casos de anafilaxia o reacción sistémica grave, con clara relación con el/los alimentos y un estudio alergológico positivo y concordante. Tampoco cuando la clínica es sugestiva, repetida y reciente y con un estudio alergológico positivo y concordante con el alimento implicado. Algunas contraindicaciones de la prueba de exposición oral son pacientes embarazadas, pacientes que requieran tratamiento con b-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y/o inmunosupresores (se trata de una contraindicación relativa ya que, en el momento en el que se pueda suspender dicha medicación, se podría llevar a cabo la prueba) en pacientes con asma inestable y FEV1 < 80% del teórico, en pacientes con dermatitis atópica grave y otras enfermedades que puedan afectar a la seguridad del paciente (realizar cuando la enfermedad esté controlada).

Se pueden realizar pruebas de exposición oral simple ciego y doble ciego controladas con placebo o pruebas de exposición oral abierta.

Test activación de basófilos:

La técnica del test de activación de basófilos (TAB) fue desarrollada en la década de los 90 por Sainte-Laudy y colaboradores (170) tras el descubrimiento en 1991 de la regulación al alza de CD63 durante la activación de los basófilos. El CD63 es una proteína lisosomal asociada a membrana (LAMP) que se localiza en los gránulos lisosomales que contienen histamina de los basófilos en reposo. Cuando los basófilos son activados tras la unión del alérgeno a dos moléculas de IgE unidas al Fcε-RI se produce la degranulación de los basófilos con la consecuente expresión de CD63 en la membrana. El TAB se basa en la detección y cuantificación mediante citometría de flujo de CD63 en la membrana de los basófilos activados tras la incubación de la sangre del paciente con el alérgeno (171). Para ello es necesario el análisis dentro de las 6 horas tras la extracción de 1-2 ml de sangre en tubos heparinizados conservada a 4°C. Los resultados obtenidos en el TAB se pueden expresar como “reactividad de basófilos” o “sensibilidad de basófilos”. La “reactividad de los basófilos” es la máxima proporción (CDmax) de basófilos activados medidos a cualquier concentración del alérgeno. La “sensibilidad de los basófilos” (EC50 o CDsens) es la concentración más baja de alérgeno que provoca un 50% de la máxima activación de basófilos” (171). En el diagnóstico de la alergia alimentaria, el TAB presenta una sensibilidad que oscila entre el 77 y 98% y una especificidad 75-100% (171). El TAB podría ser una herramienta útil para identificar sensibilización in vitro y reactividad clínica frente al alérgeno, pudiendo suponer un paso intermedio entre pruebas cutáneas y determinación in vitro de IgE específica y pruebas de provocación oral, reduciendo su número en casos innecesarios (159). A pesar de las utilidades descritas del TAB en la alergia alimentaria, debido a la falta de validez y estandarización de la técnica y a la complejidad de su realización, actualmente no es una técnica que se realice de rutina, sino que sólo se lleva a cabo en laboratorios especializados y con fines de investigación (159).

1.1.11 Manejo y tratamiento:

En el manejo de las reacciones alérgicas hay que distinguir entre el tratamiento agudo de las reacciones (tratamiento farmacológico) y tratamiento para el control futuro de las mismas realizando dietas de evitación y con tratamientos inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Los resultados obtenidos en Alergológica 2015 (19) pusieron de manifiesto que la actitud terapéutica más frecuente llevada a cabo por especialistas españoles fue la evitación del alimento en el 97.3% de los pacientes.

Tratamiento agudo:

El tratamiento de elección para el manejo de las reacciones agudas son los antihistamínicos para las reacciones leves (SAO, eritema cutáneo, prurito) junto con corticoides sistémicos en reacciones más graves (urticaria y/o angioedema). Los corticoides tópicos son útiles para el tratamiento de lesiones cutáneas en un área limitada de piel (urticaria de contacto). En caso de anafilaxia o shock anafiláctico el tratamiento de elección es la adrenalina intramuscular siguiendo las recomendaciones de las Guías Europeas de la EAACI (172) y la Guía Galaxia (173).

Dieta de exclusión:

Actualmente, el tratamiento de elección de la alergia alimentaria es la dieta de exclusión del alimento responsable y todos los productos que lo contengan. La dieta de exclusión debe ser personalizada a cada paciente según su perfil de sensibilización y de reactividad clínica, y reevaluada en cada visita de seguimiento, con el fin de reducir al máximo la recurrencia de reacciones, sobre todo graves, y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es importante educar al paciente en la dieta de evitación, el etiquetado de los alimentos y las posibles ingestiones inadvertidas de alérgenos ocultos, así como una correcta evitación de cofactores en el caso de pacientes con alergia alimentaria potenciada por cofactor (159).

Inmunoterapia:

El objetivo de la inmunoterapia específica (ITE) es la desensibilización progresiva del paciente para inducir tolerancia oral administrando dosis controladas repetidas del alérgeno. Durante la última década se ha producido un avance considerable en este campo con la realización de múltiples ensayos clínicos con inmunoterapia específica de alimentos como leche, huevo, cacahuete y melocotón. La ITE en la alergia alimentaria se puede administrar de forma oral, como en el caso de alergias a la leche y huevo, que se dan predominantemente en la infancia, de forma sublingual (SLIT) como la del melocotón y epicutánea (EPIT), actualmente en fase de investigación para alimentos como la leche y el cacahuete (159, 174). La ITE para el tratamiento de la alergia alimentaria está indicada en alergias alimentarias graves y/o alergias alimentarias múltiples con dietas alimentarias muy restrictivas.

Anticuerpos monoclonales:

Se han publicado algunas series de casos en las que se demuestra que el tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE, como el Omalizumab (Xolair®), en pacientes con alergias alimentarias graves y/o múltiples con dietas muy restrictivas, aumenta el umbral

de tolerancia a alérgenos alimentarios y mejora la seguridad reduciendo el número de efectos adversos (159). Su uso previo y concomitante a la inmunoterapia oral o sublingual disminuye el número de eventos adversos mejorando el perfil de seguridad del procedimiento (175).

1.2 Biología molecular e implicación en alergia alimentaria.

El uso de la ingeniería genética en el campo de la alergia ha permitido determinar la secuencia completa de nucleótidos de muchos alérgenos, facilitando el conocimiento de su estructura química y la producción de formas recombinantes de estos alérgenos equivalentes estructural e inmunológicamente a sus homólogos naturales.

El uso de la tecnología del DNA recombinante ofrece numerosas ventajas sobre la disponibilidad de las formas naturales, principalmente atendiendo al diagnóstico e inmunoterapia de los pacientes. Con su uso es posible:

- Obtener grandes cantidades del alérgeno, especialmente importante en el caso de alérgenos poco abundantes en las fuentes biológicas de origen pero con relevancia clínica.
- Realizar una caracterización inmunológica y estructural en profundidad, ya que contar con grandes cantidades del alérgeno permite llevar a cabo múltiples pruebas para su caracterización.
- Estudiar isoformas de alérgenos polimórficos.
- Diseñar nuevas moléculas para su uso en ITE, mediante la modificación de epítopos B (176) o la generación de quimeras con epítopos de varios alérgenos de una misma fuente biológica (177).

El uso de bacterias de alérgenos recombinantes ha supuesto un gran avance tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes, permitiendo la terapia personalizada de éstos frente a la alergia (178). La estrategia habitual que se sigue para la obtención de proteínas recombinantes se basa en el uso de sistemas heterólogos para su expresión. En función del sistema de expresión seleccionado, se utiliza un vector de expresión (pET para bacteria o pPICZ para levadura) en el que se ha insertado el cDNA de la proteína que se quiere

producir. Una alternativa para mejorar la expresión de proteínas recombinantes y evitar degradaciones, es el uso de proteínas de fusión, o bien, utilizar sistemas de expresión libres de células (179).

Existe una gran variedad de sistemas de expresión de proteínas en organismos heterólogos, tanto en procariotas como eucariotas. *Escherichia coli* es uno de los sistemas de expresión bacterianos más utilizados para la producción de proteínas recombinantes debido a la facilidad de manipulación y a la alta tasa de crecimiento que presentan en un medio que resulta económico y fácil de preparar. Sin embargo, dado que es un organismo procariota, tiene importantes limitaciones como la de ser incapaz de llevar a cabo modificaciones post-traduccionales en proteínas como el procesamiento de péptidos señal, formación de puentes disulfuro o glicosilaciones (180). Además, la producción de grandes cantidades de proteína recombinante en el citoplasma de *E. coli* puede provocar un plegamiento incorrecto o agregación por interacciones proteína-proteína que provocan la expresión insoluble de la proteína en cuerpos de inclusión, lo que puede llevar a la producción de proteínas biológicamente inactivas (181). No obstante, existe una gran variedad de sistemas de expresión eucariotas que sí son capaces de llevar a cabo muchas de esas modificaciones post-traduccionales y que son más apropiados para producir proteínas más complejas, siendo los más utilizados las levaduras, células de insecto, células de mamífero y plantas (180). Dentro de las levaduras más utilizadas en la expresión de proteínas se encuentra la levadura metilotrófica *Pichia pastoris*, capaz de producir grandes cantidades de proteína en presencia de metanol, que actúa como única fuente de carbono (182).

1.2.1 Abordajes alternativos en el estudio de la alergia: herramientas proteómicas.

La proteómica se centra en el análisis en profundidad de las proteínas a través de diferentes enfoques que permiten estudiar sus características estructurales, modificaciones postraduccionales y su abundancia en una especie, órgano u orgánulo. La información que proporciona la proteómica es cualitativa, aunque existen herramientas, como la espectrometría de masas, que permiten obtener información cuantitativa o semicuantitativa.

Más allá de la proteómica basada en espectrometría de masas, en los últimos años la tecnología basada en microarrays de péptidos y proteínas se ha desarrollado enormemente y permite un estudio a gran escala de proteínas, por lo que tiene gran utilidad en el análisis personalizado de cada paciente, el descubrimiento de biomarcadores y el subsiguiente análisis funcional (183). En la actualidad, ambas herramientas proteómicas juegan un papel fundamental en la búsqueda y análisis de proteínas alergénicas.

Espectrometría de masas:

La espectrometría de masas es una técnica analítica que permite determinar la masa molecular de péptidos y proteínas en relación a su carga, así como obtener información estructural de éstos y detectar o cuantificar su presencia en una muestra. A principios de los años 80, la combinación de técnicas de biología molecular y bioquímicas permitió la identificación de un gran número de alérgenos, que fueron purificados, secuenciados y expresados como proteínas recombinantes. Estos alérgenos eran sometidos a degradación de Edman para obtener los primeros 10-30 aminoácidos de su secuencia y posteriormente, clonar y secuenciar por completo el alérgeno (184, 185). En las dos últimas décadas, la espectrometría de masas ha ido desplazando esta técnica permitiendo la obtención de secuencias de alérgenos (186-188), la detección de modificaciones postraduccionales como N-glicosilaciones (189-191) o la cuantificación de éstos en mezclas complejas utilizadas en ITE. El análisis se realiza con un espectrómetro de masas que consta de una fuente de ionización capaz de generar iones a partir de las moléculas de la muestra, un analizador de masas que separa los iones generados en función de su relación masa/carga (m/z) y un detector que registra el número de iones asignado a cada valor m/z (192).

Herramientas nanotecnológicas aplicadas al estudio de proteínas alergénicas: Microarrays de proteínas.

Los microarrays permiten el análisis a gran escala, simultáneo y en paralelo de cientos a miles de proteínas, utilizando pequeños volúmenes de suero de los pacientes a analizar y permitiendo su análisis en un tiempo razonable. En general, la proteína o DNA se deposita e inmoviliza sobre superficies planas, las cuales se han tratado previamente, lo que facilita la unión de la molécula de interés (179).

En el campo de la alergia, estas herramientas nanotecnológicas se han utilizado tanto para el diagnóstico de pacientes como para el estudio inmunológico de proteínas alergénicas, aunque en el primer caso se ha utilizado con ciertas limitaciones ya que el análisis de los resultados no suele estar automatizado y es necesario adaptarlo en función del tipo de análisis llevado a cabo. Desde hace 10 años, se utiliza en clínica la plataforma tecnológica ISAC para la determinación de los niveles de IgE específica de los pacientes frente a una batería de 112 componentes proteicos alergénicos naturales o recombinantes, de 51 fuentes biológicas diferentes (Figura 8). En investigación, se han realizado varios estudios de mapeo epitópico con el objetivo de localizar aquellas regiones de la proteína mejor reconocidas por las IgE de los pacientes (193-195) lo que permite, por ejemplo, el desarrollo de vacunas utilizadas en inmunoterapia dirigidas a epítomos específicos implicados en el desarrollo de la respuesta alérgica.

- **Tipos de microarrays**

Existen varias clasificaciones de los microarrays de proteínas. Según el método utilizado para la generación del contenido de éstos, se distinguen: arrays ensamblados y arrays auto-ensamblados (179).

- Arrays ensamblados: Se basan en el uso de moléculas purificadas como proteínas, péptidos o anticuerpos, que son inmovilizadas en una superficie funcionalizada y con una distribución espacial concreta. Dentro de este grupo se pueden distinguir:
 - ✓ Arrays de captura: los agentes de captura, normalmente anticuerpos, se inmovilizan sobre la superficie del array para su posterior incubación con la muestra biológica de interés, así se pueden identificar biomarcadores o perfiles diferenciales de expresión de proteínas.
 - ✓ Arrays de fase reversa: donde al contrario que en el caso anterior, son las muestras biológicas las que se depositan en la superficie del array, incubándose con un único ligando (por ejemplo, un anticuerpo); este sistema permite analizar muchas muestras de forma simultánea, y la evaluación

experimental de modificaciones postraduccionales y rutas de señalización intracelular de proteínas.

Los principales inconvenientes de los arrays ensamblados son el elevado tiempo que requiere su puesta a punto, y que la probabilidad de detectar una proteína que se encuentre en muy baja concentración o que posea baja afinidad de unión con el anticuerpo, es pequeña.

- Arrays auto-ensamblados: La característica principal de estos arrays es la generación in situ de la proteína de interés en cada spot del array mediante incubación con los reactivos necesarios para la transcripción-traducción in vitro. La proteína expresada queda anclada en el array mediante un reactivo de captura de afinidad o a través de una “etiqueta codificada” (tag) en el extremo amino- o carboxi-terminal de la proteína. Este tipo de arrays permiten la caracterización funcional de proteínas, así como la identificación de modificaciones postraduccionales. Existen varias clases de arrays auto-ensamblados (PISA, DAPA, NAPPA, etc) (196, 197), aunque los más utilizados son los tipos NAPPA (198, 199) (Figura 9). En los últimos años, este tipo de arrays se ha utilizado para el estudio de interacciones proteína-proteína, para el análisis del interactoma de factores de transcripción (200) y para la identificación de biomarcadores de ciertas patologías (201, 202). Entre los métodos de detección, se pueden diferenciar métodos basados en marcaje con etiquetas, mediante el uso de fluoróforos o microesferas magnéticas, y métodos libres de etiquetas, mediante Resonancia de Plasmón superficial (SPR) o microcantilevers. Normalmente se utilizan métodos de detección basados en el marcaje con etiquetas, ya sea un marcaje fluorescente directo con fluorocromos o fluoróforos Cy3/Cy5, o un marcaje indirecto incubando con biotina-estreptavidina marcada con fluorescencia o HRP, o anticuerpos conjugados con fluorescencia o HRP.

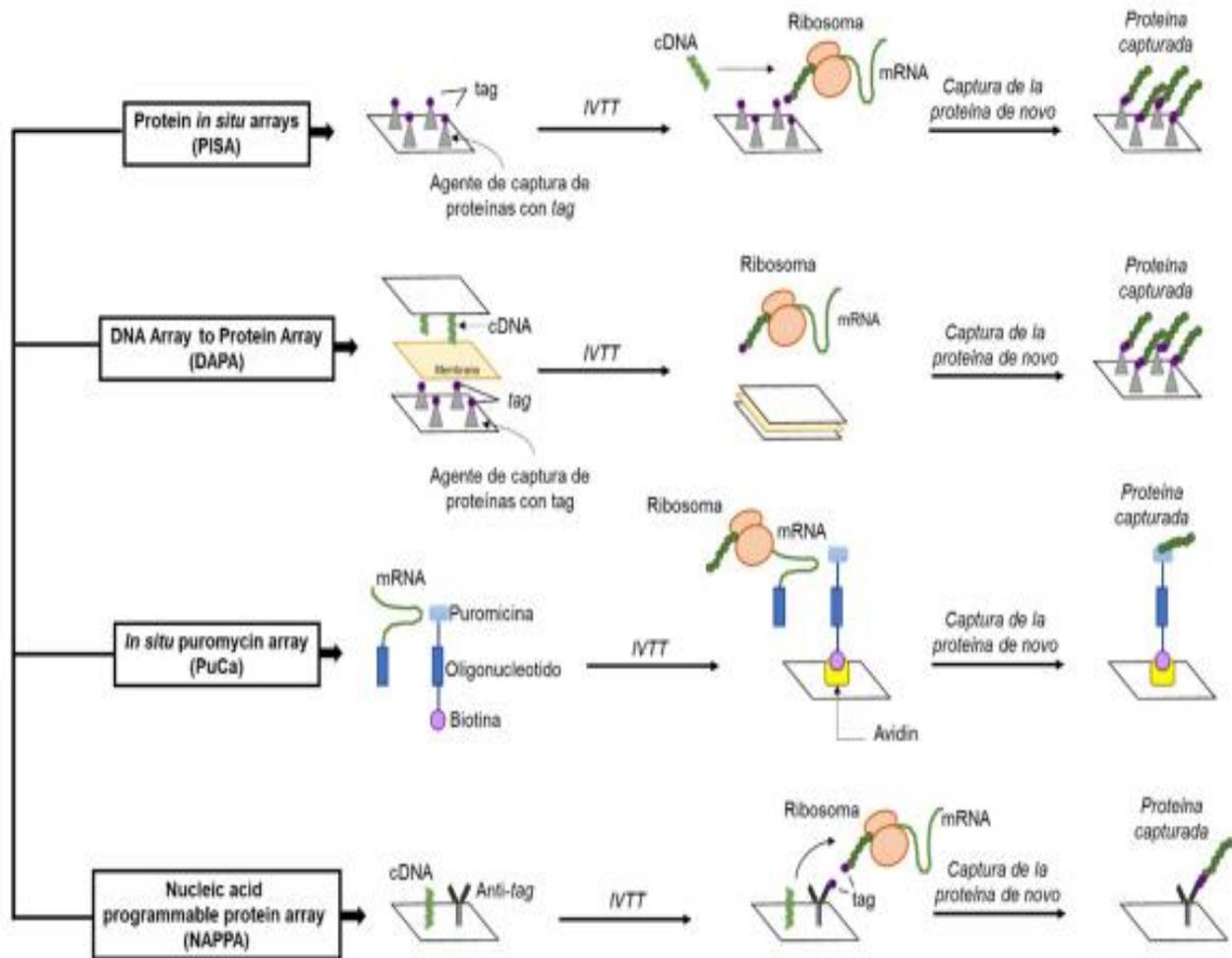


Figura 9. Representación esquemática de diferentes tipos de microarrays auto-ensamblados. (YuW et al, 2018) (203).

Independientemente del tipo de microarray (anticuerpos, proteínas o fagos), la metodología de impresión es muy similar, pudiendo realizarse bien por contacto, utilizando puntas (lisas o con reservorio), o sin contacto, utilizando métodos basados en fotoquímica, láser, deposición por electrospray y/o piezoeléctricos (tecnologías de inyección de tinta) (204).

La validación del análisis por microarrays, lo que es extensible a técnicas basadas en espectrometría de masas, resulta imprescindible para evitar identificaciones erróneas y garantizar la precisión de los resultados con el fin de trasladar a la clínica los datos obtenidos

en investigación básica. Entre las pruebas adicionales que se realizan para ello se encuentran el Dot-blot, Western Blot o ELISA.

El uso de técnicas proteómicas, combinado con las técnicas inmunológicas, permite la identificación y análisis en profundidad de proteínas potencialmente alergénicas que, en muchos casos, debido a las limitaciones de las técnicas de biología molecular o bioquímicas tradicionales, o a su baja presencia en la fuente biológica de origen, permanecían ocultas impidiendo su estudio (179).

1.3 Síndrome LTP.

Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) forman parte de la superfamilia de proteínas denominadas prolaminas y por su función son consideradas proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-14). Debido a su capacidad para unir lípidos, inicialmente se les había atribuido el papel de transporte intracelular de lípidos, sin embargo, las LTP se localizan extracelularmente en las capas más externas de la pared celular lo que hace pensar más en su implicación en la biosíntesis de cutícula y cera en la superficie de las plantas, así como en la defensa ante infecciones por su poder antifúngico y antimicrobiano y ante condiciones extremas del medio (205, 206). Esta función de defensa explicaría porque las LTP se encuentran predominantemente en la piel de frutas y verduras más que en la pulpa (207). Sin embargo, en algunas frutas como el kiwi verde y amarillo (respectivamente, *Act d 10* y *Act c 10*) (208) y el tomate (*Sola l 6* y *Sola l 7*) (209), las LTP están presentes en las semillas que se ingieren conjuntamente con la pulpa. Una característica de las LTP es que su expresión en los alimentos vegetales puede cambiar según la variedad del alimento, su estado madurativo, tratamientos recibidos antes y después de la cosecha, las condiciones de almacenamiento, así como entre diferentes cosechas y cultivos dando a lugar a diferentes grados de alergenicidad del alimento. Su expresión también se ve influenciada por las condiciones medioambientales y de cultivo, así como por la presencia de sustancias químicas contaminantes y el cambio climático (210, 211).

1.3.1 Estructura y clasificación de LTP.

La estructura del alérgeno de *Pru p 3* (LTP de melocotón) (Figura 10) ha sido ampliamente estudiada, siendo el miembro modelo de la familia. La parte principal de la estructura es un dominio compacto α -helicoidal en el que las 4 hélices están conectadas por bucles cortos. Los 4 puentes disulfuro formados por 8 residuos de cisteína conservados le confieren una gran resistencia a temperaturas extremas y cambios de pH. Se piensa que los posibles candidatos implicados en la formación de epítomos son 5 residuos con carga positiva: Arg39, Thr40, Arg44, Lys80 y Lys91. Por otra parte, se han identificado 3 regiones de epítomos potencialmente capaces de ligar IgE.

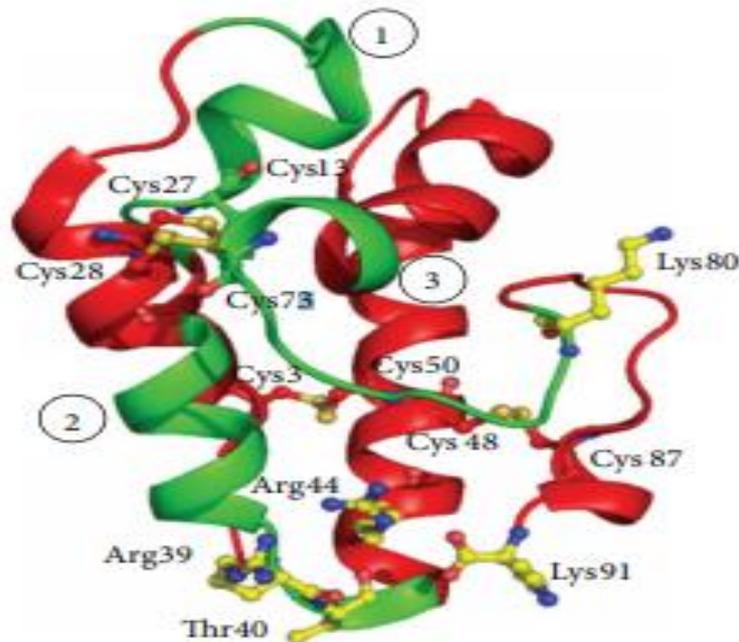


Figura 10: Estructura global de las ns-LTP, Pru p 3 miembro modelo. (Sinha et al, 2014) (En verde 3 regiones de epítomos potencialmente capaces de ligar IgE, marcadas de 1 a 3. En amarillo, los 5 residuos con carga positiva que tienen un posible papel en el reconocimiento de epítomos. Y los ocho residuos de cisteína formando los cuatro puentes disulfuro, que le confieren una gran resistencia a temperaturas extremas y cambios de pH) (120).

La primera vez que se describió la LTP del melocotón fue en 1992, donde se demostró que la alérgenicidad de los melocotones venía de su piel más que de su pulpa, debido a unas proteínas de 8-10 KDa. (212). En el año 1999 se demostró que el principal alérgeno del

melocotón es una proteína de 9 KDa perteneciente al grupo de proteína transportadora de lípidos (213). En el año 2000 se denomina por primera vez a la proteína considerada alérgeno principal del melocotón como *Pru p 1* (214), pasada posteriormente a denominarse *Pru p 3* como la conocemos en la actualidad.

Existen a día de hoy descritas en *Allergome 177 LTP* e isoformas, siendo las últimas entradas en el programa en Febrero de 2020. (Tabla 1)

NOMBRE	ISOFORMAS	ETIMOLOGÍA	VEGETAL
Act c 10	Act c 10.0101	<i>Actinidia chinensi</i>	Kiwi dorado
Act d 10	Act d 10.0101 Act d 10.0201	<i>Actinidia deliciosa</i>	Kiwi verde
All a 3	-	<i>Allium calonicum</i>	Chalota
All c 3	-	<i>Allium cepa</i>	Cebolla
Amb a 6	Amb a 6.0101	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Ambrosia artemisa.
Api g 2	Api g 2.0101	<i>Apium graveolens</i>	Apio
Api g 6 (7k-LTP)	Api g 6.0101	<i>Apium graveolens</i>	Apio
Ara h 16 (7k-LTP)	Ara h 16.0101	<i>Arachis hypogaea</i>	Cacahuete
Ara h 17 (11k-LTP)	Ara h 17.0101	<i>Arachis hypogaea</i>	Cacahuete
Ara h 9	Ara h 9.0101 Ara h 9.0201	<i>Arachis hypogaea</i>	Cacahuete
Ara t 3	-	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Berro
Art an 3	-	<i>Artemisia annua</i>	Artemisa
Art ar 3	-	<i>Artemisia argyi</i>	Artemisa
Art ca 3	-	<i>Artemisia capillaris</i>	Artemisa
Art la 3	-	<i>Artemisia lavandulifolia</i>	Artemisa
Art si 3	-	<i>Artemisia sieversiana</i>	Artemisa
Art v 3	Art v 3.0101 Art v 3.0201 Art v 3.0202 Art v 3.0301	<i>Artemisia vulgaris</i>	Artemisa
Aspa o 1	Aspa o 1.01	<i>Asparagus officinalis</i>	Espárrago

	Aspa o 1.02		
Bra o 3	Bra o 3.0101	<i>Brassica oleracea</i>	Brocoli
Bra r 3	-	<i>Brassica rapa</i>	Nabo
Can s 3	Can s 3.0101	<i>Cannabis sativa</i>	Marihuana
Cas s 8	Cas s 8.0101	<i>Castanea sativa</i>	Castaña
Cic a 3	-	<i>Cicer arietinum</i>	Garbanzo
Citcl 3	-	<i>Citrus clementina</i>	Clementina
Cit l 3	Cit l 3.0101	<i>Citrus lemons</i>	Limón
Cit r 3	Cit r 3.0101	<i>Citrus reticulata</i>	Mandarina
Cit s 3	Cit s 3.0101 Cit s 3.0102	<i>Citrus sinensis</i>	Naranja
Cor a 8	Cor a 8.0101	<i>Corylus avellana</i>	Avellana
Cot l 3	-	<i>Cotoneaster lacteus</i>	Griñolera lechosa
Cro s 3	Cro s 3.01 Cro s 3.02	<i>Crocus sativus</i>	Azafrán
Cry j LTP	-	<i>Cryptomeria japonica</i>	Cedro japonés
Cuc m LTP	-	<i>Cucumis melo</i>	Melón
Dau c 3	-	<i>Daucus carota</i>	Zanahoria
Foe v 3	-	<i>Foeniculum vulgare</i>	Hinojo
Fra a 3	Fra a 3.0101 Fra a 3.0102 Fra a 3.0201 Fra a 3.0202 Fra a 3.0203 Fra a 3.0204 Fra a 3.0301	<i>Fragaria ananassa</i>	Fresa
Fra e 7	-	<i>Fraxinus excelsior</i>	Cenizo
Fra v 3	-	<i>Fragaria vesca</i>	Fresa silvestre
Hel a 3	Hel a 3.0101	<i>Helianthus annuus</i>	Semillas de girasol
Hev b 12	Hev b 12.0101	<i>Hevea brasiliensis</i>	Latex
Hor v 14	Hor v 7K-LTP	<i>Hordeum vulgare</i>	Cebada
Hyl un LTP	-	<i>Hylocereus undatus</i>	Pitaya
Jug r 3	Jug r 3.0101	<i>Juglans regia</i>	Nuez
Jug r 8 (7k-LTP)	Jug r 8.0101	<i>Juglans regia</i>	Nuez

	Jug r 8.0201		
Lac s 1	Lac s 1.0101	<i>Lactuca sativa</i>	Lechuga
Len c 3	Len c 3.0101	<i>Lens culinaris</i>	Lenteja
Lup an 3	Lupan 3.0101	<i>Lupinus angustifolius</i>	Lupino azul
Lyc ba 3	-	<i>Lycium barbarum</i>	Baya de Goji
Mal d 3	Mal d 3.0101 Mal d 3.0102 Mal d 3.0201 Mal d 3.0202 Mal d 3.0203	<i>Malus domestica,</i>	Manzana
Mor n 3	Mor n 3.0101	<i>Morus nigra</i>	Mora negra
Mus a 3	Mus a 3.0101	<i>Musa acuminata</i>	Banana
Ole e 7	Ole e 7.0101 Ole e 7.0102	<i>Olea europea</i>	Olivo
Ory s 14	Ory s 7k-LTP	<i>Oryza sativa</i>	Arroz
Par j 1	Par j 1.0101 Par j 1.0102 Par j 1.0103 Par j 1.0201	<i>Parietaria judaica</i>	Parietaria
Par j 2	Par j 2.0101 Par j 2.0102	<i>Parietaria judaica</i>	Parietaria
Par m 1	-	<i>Parietaria mauritanica</i>	Parietaria
Par o 1	Par o 1.0101	<i>Parietaria officinalis</i>	Parietaria
Pet c 3	-	<i>Petroselinum crispum</i>	Perejil
Pha v 3	Pha v 3.0101 Pha v 3.0201	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Alubia
Pis s 3	Pis s 3.0101	<i>Pisum sativum</i>	Guisante
Pla a 3	Pla a 3.0101 Pla a 3.0201	<i>Platanus acerifolia</i>	Plátano de sombra
Pla or 3	Pla or 3.0101	<i>Platanus orientalis</i>	Plátano de sombra oriental
Pru ar 3	Pru ar 3.0101 Pru ar 7k-LTP	<i>Prunus armeniaca</i>	Albaricoque
Pru av 3	Pu av 3.0101	<i>Prunus avium</i>	Cereza

Pru d 3	Pru d 3.0101	<i>Prunus domestica</i>	Ciruela
Pru da 3	-	<i>Prunus davidiana</i>	Melocotón de David
Pru du 3	Pru du 3.0101	<i>Prunus dulcis</i>	Almendra
Pru ka 3	-	<i>Prunus kansuensis</i>	Melocotón chino
Pru mi 3	-	<i>Prunus mira</i>	Melocotón tibetano
Pru p 3	Pru p 3.0101 Pru p 3.0102	<i>Prunus persica</i>	Melocotón
Pru sa 3	-	<i>Prunus sargentii</i>	Cerezo Sargent.
Pun g 1	Pun g 1.0101 Pun g 1.0201 Pun g 1.0301	<i>Punica granatum</i>	Granada
Pyr c 3	Pyr c 3.0101	<i>Pyrus communis</i>	Pera
Rib r 3	-	<i>Ribes rubrum</i>	Grosella
Ros r 3	-	<i>Rose rugosa</i>	Rosa japonesa
Rub i 3	Rub i 3.0101	<i>Rubus idaeus</i>	Frambuesa
Sin a 3	Sin a 3.0101	<i>Sinapis alba</i>	Mostaza blanca
Sola l 3	Sola l 3.0101	<i>Solanum lycopersicon</i>	Tomate
Sola l 6 (7K-LTP)	Sola l 6.0101	<i>Solanum lycopersicon</i>	Tomate
Sola l 7 (11K-LTP)	Sola l 7.0101 Sola l 7K-LTP	<i>Solanum lycopersicon</i>	Tomate
Tri a 14	Tri a 14.0101 Tri a 14.0201 Tri a 7K-LTP	<i>Triticum aestivum</i>	Trigo
Tri s 14	-	<i>Triticum spelta</i>	Espelta
Tri tu 14	Tri tu 14.0101 Tri tu 7K-LTP	<i>Triticum turgidum</i>	Trigo duro
Vac m 3	-	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Arándano
Vit ae 1	-	<i>Vitis aestivalis</i>	Uva de verano
Vit ps 1	-	<i>Vitis pseudoreticulata</i>	Uva china
Vit v 1	Vit v 1.0101	<i>Vitis vinifera</i>	Uva
Zea m 14	Zea m 14.0101 Zea m 1.0102	<i>Zea mays</i>	Maiz

Tabla 1.LTP e isoformas descritas hasta la actualidad. (www.allergome.com)

1.3.2 Prevalencia:

A pesar de que no hay estudios de prevalencia e incidencia de sensibilización a LTP en población española, se considera que estas proteínas son la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos en el área mediterránea. En un estudio publicado por González Mancebo y colaboradores (215) la prevalencia de sensibilización a LTP en pacientes que acudían a consultas externas de alergología por cualquier motivo en el sur de Madrid era de 12.3 %, de los cuales 37.7 % presentaban síntomas compatibles con alergia alimentaria y 62.3% eran asintomáticos. En el estudio EXPO (27) realizado en 17 provincias de España (Extremadura, Castilla La Mancha, Andalucía, Murcia, Comunidad Valencia y Cataluña) en pacientes adultos con clínica compatible con polinosis observaron una prevalencia de sensibilización a *Pru p 3* de 12.6 % a pesar de que la alergia alimentaria no era objeto del estudio. Resultados similares se obtuvieron en el estudio multicéntrico “Vegetalia” realizado en España en el que la prevalencia de sensibilización a *Pru p 3* fue significativamente mayor en los pacientes con síndrome polen-alimentos vegetales que aquellos que sólo presentaban polinosis (42.2 % vs 7.7 %) (216).

1.3.3. Distribución geográfica:

Los patrones de reconocimiento IgE de alérgenos alimentarios y la expresión clínica de la alergia a alimentos vegetales varían según la localización geográfica debido a la fuerte influencia de los factores medioambientales, los hábitos alimenticios y la co-sensibilización a alérgenos polínicos y/o panalérgenos vegetales. En el Norte y Centro de Europa la alergia a alimentos vegetales está asociada con la sensibilización a PR-10 y profilinas, mientras que en el Sur de Europa la causa más importante son las LTP, sobre todo en España, Italia y Grecia, mientras que presenta una limitada incidencia en el Norte y Centro de Europa. El área mediterránea se caracteriza por bajas precipitaciones, altas temperaturas y elevados niveles polínicos de olivo, plátano de sombra, artemisia, gramíneas y parietaria, lo que podrían actuar como moduladores de la expresión geográfica y clínica de la alergia por LTP (217).

1.3.4 Reactividad cruzada:

La amplia distribución de las LTP entre los alimentos vegetales y pólenes junto con un grado de identidad de secuencia de moderado a alto (35 %-95 %) (Figura 11) y la reactividad cruzada que presentan entre las LTP de diferentes familias taxonómicamente distantes (Figura 12), sugiere un papel potencial de estas proteínas como panalérgenos vegetales (218). Además, las distintas LTP se caracterizan por ser heterogéneas inmunológicamente presentado diferentes patrones de reconocimiento (208). En cuanto a las LTP presentes en pólenes, las de plátano de sombra (*Pla a 3*) y artemisa (*Art v 3*) son las que presentan mayor identidad de secuencia con *Pru p 3* y una reactividad cruzada parcial con las LTP de melocotón y otros alimentos vegetales. Aunque *Ole e 7* es un alérgeno menor del polen de olivo, su sensibilización es relevante en zonas con alta exposición a polen de olivo como el sur de España y se asocia con reacciones alérgicas graves como asma (27). Las LTP del polen de parietaria (*Par j 1* y *Par j 2*) constituyen sus alérgenos principales en la población mediterránea, pero a pesar de conservar la estructura tridimensional típica de las LTP presentan un tamaño molecular distinto (*Par j 1* 14 kDa y *Par j 2* 11 kDa) y no presentan reactividad cruzada con las LTP de alimentos (219).

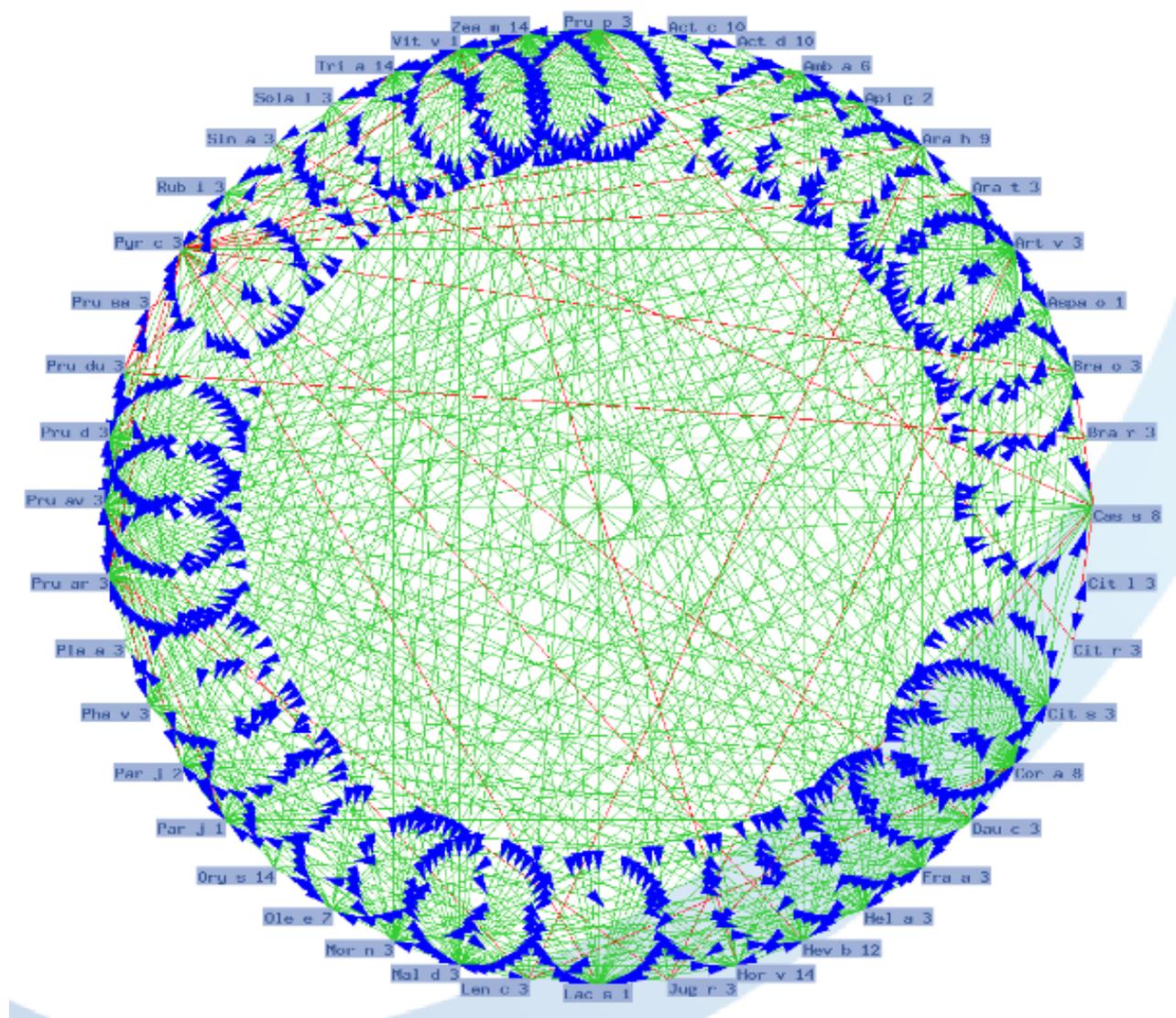


Figura 11. Secuencias homólogas de Pru p 3 y su interrelacion. (www.allergome.com)

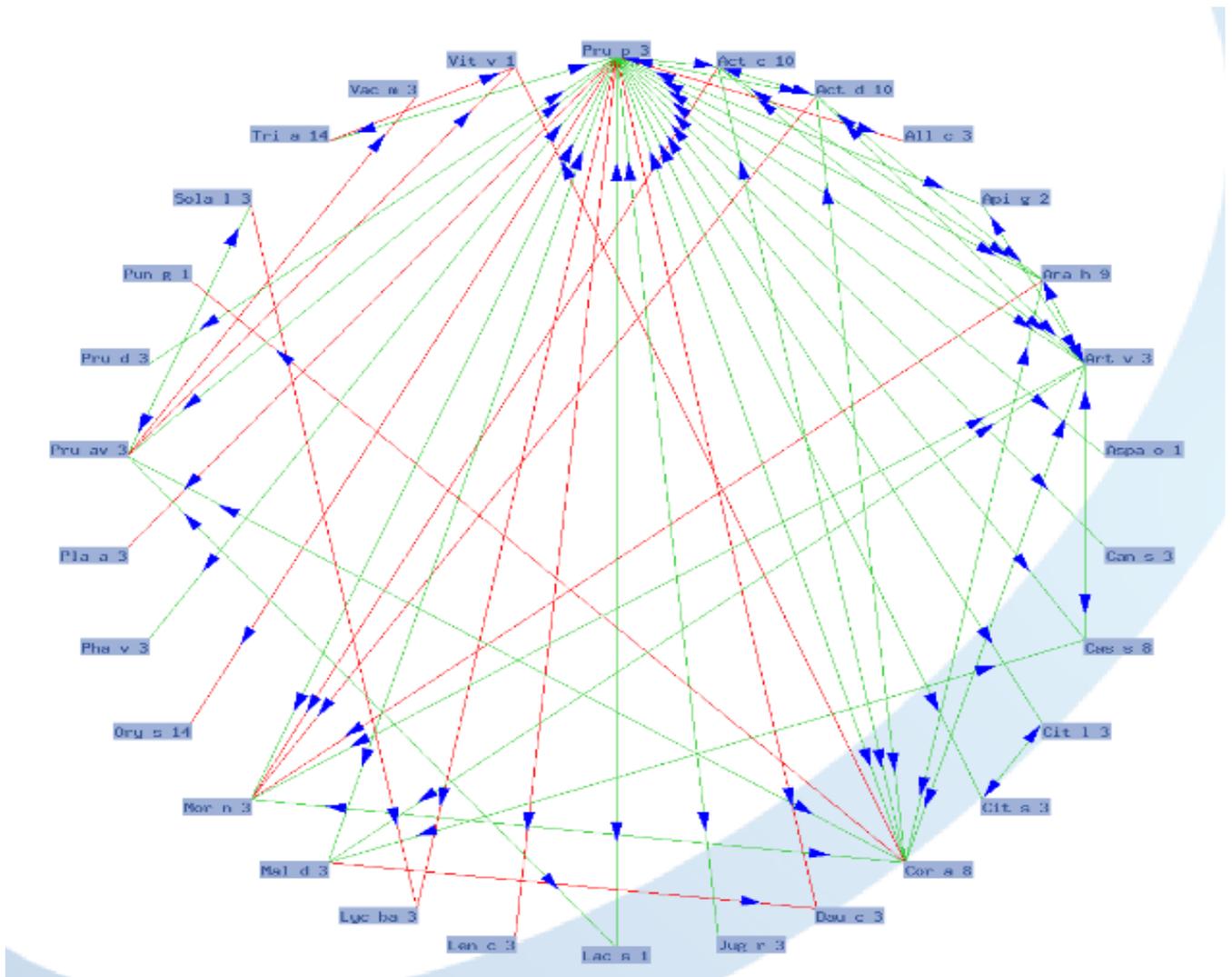


Figura 12. Reactividad cruzada de alérgeno Pru p 3. (www.allergome.com)

1.3.5 Vías de sensibilización:

Las LTP son consideradas como alérgenos alimentarios completos o de clase I por su capacidad de sensibilizar a través del tracto gastrointestinal debido a sus características bioquímicas y moleculares que les confieren elevada resistencia a la digestión enzimática de pepsinas y al calor (220,221). Por otra parte, las LTP también se han descrito en el contexto de alergia alimentaria de clase II debido a la reactividad cruzada mediada por IgE entre alérgenos homólogos de pólenes y alimentos sugiriendo la inhalación del alérgeno como una segunda vía de sensibilización.

1.3.6 Clínica:

Las manifestaciones clínicas de la alergia a LTP presentan un patrón clínico muy heterogéneo con un amplio espectro de gravedad de la clínica que varía de leve, como urticaria de contacto o el síndrome de alergia oral (SAO) a reacciones graves como la anafilaxia o el shock anafiláctico pasando por síntomas moderados como la urticaria y angioedema o la clínica gastrointestinal postprandial, lo que implica una dificultad añadida en el manejo de los pacientes. Además, existe un grupo de pacientes asintomáticos que toleran todos los alimentos vegetales incluido el melocotón (222).

Otra característica típica de su expresión clínica es la asociación de reacciones sistémicas graves (anafilaxia) con la presencia de cofactores (ejercicio, AINE, alcohol, menstruación, estrés o cualquier combinación entre ellos) de 2 horas antes a 4 horas después a la ingesta de alimentos vegetales (222), entidad conocida como “alergia alimentaria potenciada por cofactores” . En algunos casos, los pacientes que presentan alergia alimentaria potenciada por cofactor toleran el alimento responsable de la reacción en ausencia de cofactor y en otros casos presentan una clínica más leve en ausencia de éstos, lo que indica que los cofactores pueden ser indispensables para que la expresión clínica ocurra o actuar como moduladores de la gravedad de la reacción, respectivamente (223).

A pesar de que las LTP se encuentran presentes en todos los alimentos vegetales, algunos pacientes sólo desarrollan reactividad clínica a un alimento o grupo de alimentos mientras que otros tienden a ampliar su perfil de reconocimiento clínico a una gran variedad de alimentos taxonómicamente distintos debido a la alta reactividad cruzada (224), denominándose a esta condición “Síndrome LTP” (225)

1.3.7 Diagnóstico:

El diagnóstico de sensibilización a LTP se puede realizar mediante pruebas in vivo (prick test) o in vitro. Para la realización de prick test se dispone de un extracto comercial de LTP purificada

de melocotón (0,1mg/mL). La determinación de IgE específica a las LTP es posible tanto por técnicas de singleplex (ImmunoCAP) como multiplex (ISAC 112®), presentando buena concordancia entre ambas técnicas (226). La prueba patrón oro para el diagnóstico de alergia alimentaria es la provocación oral doble ciego, aunque también se puede realizar la provocación oral abierta o simple ciego. Sin embargo, hasta la fecha no se han validado recetas para pruebas de provocación oral con melocotón, sino que cada grupo ha desarrollado las suyas (227).

1.3.8 Tratamiento:

El tratamiento de elección de la alergia alimentaria por LTP es la evitación del alimento o los alimentos que causan síntomas, así como el manejo de las reacciones agudas y a largo plazo. Desde el año 2011 está comercializada una ITE sublingual con extracto de melocotón cuantificado en *Pru p 3* “SLIT-melocotón®” (50µg *Pru p 3*/ml) (ALK-Abelló S.A., Madrid, España). Hasta la fecha son pocos los estudios publicados sobre su eficacia y seguridad (227), pero con resultados prometedores. En un estudio publicado recientemente por Gómez y colaboradores (228) se evaluaron los efectos del tratamiento durante un año con SLIT melocotón en una población de pacientes alérgicos al melocotón con antecedente de reacciones sistémicas graves. Tras un año de tratamiento se observó una mejoría estadísticamente significativa respecto al control en la disminución del tamaño de la pápula mediante prick test y el aumento del umbral en la prueba de provocación doble ciego y cambios inmunológicos como la disminución de IgE específica a *Pru p 3*, un aumento de los niveles de IgG4 a *Pru p 3* y un aumento de la relación IgG4/IgE a *Pru p 3*. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente por Fernández-Rivas y colaboradores (227) tras 6 meses de tratamiento con SLIT-melocotón®. También se ha observado una mejoría de la tolerancia a alimentos vegetales en pacientes con alergia a LTP y asma grave concomitante que recibían tratamiento con Omalizumab (229). El Omalizumab también se ha utilizado en algunos casos de síndrome LTP graves con dietas muy restrictivas y/o reacciones sistémicas graves, con buenos resultados.

1.4 Calidad de vida en alergia alimentaria.

Debido al avance en las prestaciones sociales y en especial en el ámbito sanitario de los países industrializados, el concepto de salud ha sufrido variaciones. Según la Organización Mundial de la Salud, se define como el estado de completo bienestar a nivel físico, psíquico y social, y no meramente como la ausencia de enfermedad. Por tanto, resulta imprescindible la existencia de nuevos indicadores que evalúen el estado de salud, la utilidad que el paciente hace de ésta y la satisfacción que ello le produce. Denominamos calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) al componente de calidad de vida global, determinado principalmente por la salud del individuo, virtud modificable por las intervenciones médicas.

Cada año aumenta el número de pacientes que padecen alergia alimentaria y aunque la mortalidad es extremadamente poco frecuente, el impacto de la alergia alimentaria en aspectos de la vida diaria y en la calidad de vida es importante, dado que provoca afectación de estados emocionales, causando ansiedad y depresión, demostrando originar un efecto negativo en los niños y en sus familias (230, 231). La CVRS considera los efectos de una enfermedad y su tratamiento, según es percibido por el paciente, basado en aspectos sociales, psicológicos y físicos. En un sistema sanitario donde el paciente es el componente crucial y la atención se centra en éste, la investigación sobre calidad de vida en pacientes alérgicos a alimentos puede proporcionar medidas que mejoren el manejo, cuidado y experiencias para los pacientes y sus familias.

En datos de Alergológica 2005 (26), estudio prospectivo a nivel de todo el estado español y realizado sobre 4991 pacientes que acudían a las consulta de alergia, la media de la escala física de calidad de vida mediante el cuestionario genérico SF-12 fue 45.8 (percentil 25 de la población española de referencia), y 46.6% (p20-p25) en la escala mental. Esto significa que los pacientes afectados de alergia alimentaria perciben su calidad de vida como peor que el 75% de la población española con edad y sexo similares, tanto en la escala física como en la mental. En este estudio realizado en 2005 se observó un 7,4% de pacientes afectados con alergia alimentaria, porcentaje más del doble al obtenido según los datos del estudio previo realizado en 1992. En Alergológica 2015 (19) el cuestionario utilizado para medir calidad de vida en alergia alimentaria fue el EQ-5D-5L (cuestionario genérico de calidad de vida) y por lo tanto los

resultados no son directamente comparables con las ediciones anteriores de Alergológica. Se observó que los pacientes se encontraban más afectados en la dimensión de ansiedad/depresión, sin verse un empeoramiento respecto a la población general en el resto de dimensiones. También se observó un empeoramiento en el rendimiento escolar de las pacientes alérgicas respecto a Alergológica 2005, aunque no aumentó el absentismo escolar.

Según Flokstra-de Blok, los cuestionarios específicos de CVRS pueden ser más útiles para medir diferencias clínicamente importantes a lo largo del tiempo en pacientes alérgicos a alimentos (232, 233). Sin embargo, los cuestionarios genéricos de CVRS son indispensables para comparar entre diferentes enfermedades y, por tanto, se complementan. Flokstra-de Blok et al. desarrollaron y validaron el primer cuestionario específico para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos alérgicos a alimentos (FAQLQ-AF), que refleja los temas más importantes que los afectados de alergia alimentaria tienen que soportar (233). El cuestionario es válido, repetible y discrimina entre pacientes con diferentes características clínicas. Los autores concluyen que es un cuestionario sencillo y breve, por lo que podría ser una herramienta útil en investigación clínica. Los investigadores demostraron que el FAQLQ-AF tenía una excelente consistencia interna y que discriminaba entre pacientes que diferían en gravedad o síntomas (anafilaxia frente a no anafilaxia) y número de alergias alimentarias. (233)

Flokstra-de Blok y colaboradores realizaron también un cuestionario para niños denominado FAQLQ-CF. Éste presenta una fuerte consistencia interna y validez cruzada. Discrimina entre niños con distinto número de alergias alimentarias y resultó breve así como fácil de usar en la población estudiada. Los autores, por tanto, argumentan que el FAQLQ-CF puede ser una herramienta útil en investigación clínica. La validez de constructo fue demostrada mediante la correlación entre el cuestionario FAQLQ-CF y el FAIM. El FAQLQ-CF tenía una excelente consistencia interna y discriminaba entre niños que tenían más de 2 alergias y niños que presentaban menos de 2 alergias, pero no discriminaba entre anafilaxia declarada o no anafilaxia. También desarrollaron y validaron asimismo el cuestionario de calidad de vida en adolescentes alérgicos a alimentos (FAQLQ-TF) (234). Sus conclusiones son similares a las de los trabajos publicados por estos autores en las versiones para niños y adultos. En este caso, demuestran validez de constructo basada en la correlación entre el FAQLQ-TF y el FAIM. El FAQLQ-TF tiene una excelente consistencia interna y discriminaba entre el número de alergias a alimentos pero no discriminaba entre aquellos que presentaban o no anafilaxia.

Posteriormente FAQLQ-AF ha sido traducido a varios idiomas entre ellos el español y validado de manera transversal en el estudio EuroPrevall (235, 236).

1.4.1 EuroPrevall:

EuroPrevall es un proyecto multicéntrico y multidisciplinario financiado por la Unión Europea en el que participan centros de investigación públicos y privados, así como PyMEs de 17 estados miembros de la Unión, Suiza, Islandia, Ghana, así como Nueva Zelanda, Australia, Rusia, India y China con unos objetivos definidos. El proyecto se inició a nivel europeo el 1/6/2005.

Los objetivos del proyecto son:

- 1) Establecer la prevalencia de alergia a alimentos en niños y adultos, así como los patrones de reactividad de los 5 alimentos más alergénicos.
- 2) Identificar nuevas alergias en el este de Europa y Oriente.
- 3) Investigar la relación entre factores genéticos y ambientales.
- 4) Proveer de una biblioteca de verdaderos alimentos alergénicos.
- 5) Desarrollar nuevos métodos diagnósticos así como herramientas predictivas.
- 6) Aportar información acerca del efecto de las fuentes de alimentos y el papel del procesamiento de los alimentos en la regulación de las propiedades alergénicas de los alimentos.
- 7) Evaluar el impacto en cuanto a calidad de vida e impacto económico que la alergia a los alimentos produce en los individuos que la padecen.

El impacto en la CVRS en los pacientes con enfermedades alérgicas respiratorias es muy alto. Se desconoce cuál es el impacto en la economía y en la sociedad de la alergia a los alimentos. Hasta la fecha no se han evaluado dichos aspectos que atañen a la alergia alimentaria, al no

existir cuestionarios o instrumentos adecuadamente validados o estandarizados en lengua española.

El proyecto Europrevall constituye una oportunidad única para el desarrollo y validación transcultural de dichos cuestionarios y poder obtener cuestionarios más acordes con nuestro sistema de valores y cultura. Previamente se han desarrollado cuestionarios de CVRS para alergia a alimentos en otros idiomas (holandés e inglés) cuyas preguntas van dirigidas a una población con unas costumbres alimentarias, sociales y culturales que difieren en cierto modo de las españolas. (237, 238).

2. OBJETIVOS.

En un primer estudio destinado a valorar la efectividad del tratamiento con SLIT-melocotón[®] (227), se planteó un diseño doble ciego frente a placebo con una duración de 6 meses, en el que se excluyeron los pacientes que hubieran tenido una reacción anafiláctica, lo que se justificaba por tratarse del primer ensayo clínico con este tipo de alérgeno. Sin embargo, este tipo de pacientes no responden al patrón clínico que suele verse en la clínica diaria, donde las reacciones sistémicas incluidas las anafilácticas, son muy frecuentes. El segundo trabajo, de carácter observacional (228), respondía más al patrón clínico habitual de estos pacientes, ya que el padecer una reacción anafiláctica no era motivo de exclusión, pero su duración fue limitada: 1 año. Por tanto, se plantea el actual trabajo de investigación para poder valorar si 3 años de tratamiento con SLIT-melocotón[®], que contiene Pru p 3 como alérgeno cuantificado, es tiempo suficiente para obtener efectividad a largo plazo, entendida ésta como el mantenimiento de la mejoría clínica una vez interrumpido el tratamiento.

Los pacientes incluidos en el presente estudio, y que han sido tratados en el servicio de Alergología de acuerdo a los protocolos establecidos, padecen el llamado síndrome LTP, que engloba a aquellos pacientes que sufren sensibilización tanto a diferentes alimentos como a pólenes, siendo la reacción alérgica a alimentos la responsable de que se iniciara el tratamiento con inmunoterapia específica con un extracto alérgico de Pru p 3. Aquellos pacientes que, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, rechacen la

administración de la inmunoterapia por razones ajenas al tratamiento (por ejemplo por el coste del tratamiento) se incluirán como grupo control.

Preguntas de investigación:

- ¿Son suficientes 3 años de tratamiento, tal y como recomienda el laboratorio fabricante del extracto alergénico, para obtener efecto a largo plazo?
- ¿Cómo evoluciona la clínica de los pacientes tras 3 años de tratamiento y al menos durante un año posterior de seguimiento?
- ¿Cómo evolucionan las diferentes sensibilizaciones a alimentos y pólenes en los pacientes tras 3 años de tratamiento y al menos un año posterior de seguimiento?
- ¿Podemos evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones que dificulten las posibilidades terapéuticas de los pacientes?
- ¿Cómo se ve afectada la calidad de vida de los pacientes?
- ¿Depende la clínica del paciente de la edad, el sexo, el tipo de alimento implicado o la interacción con cofactores?

Objetivo principal:

- Determinar el efecto a largo plazo de SLIT-melocotón[®], que contiene como alérgeno cuantificado "*Pru p 3*", en pacientes con síndrome LTP.

Objetivos secundarios:

- Valorar la tolerabilidad del tratamiento y de una pauta de inicio más corta.
- Determinación de parámetros analíticos (IgE e IgG4 específicos de *Pru p 3*) e implicación en la efectividad del tratamiento.
- Valorar la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento y seguimiento posterior.

3. METODOLOGÍA.

Se trata de un estudio observacional y ambispectivo en vida real (práctica clínica habitual), durante un periodo de 3 años de tratamiento y mínimo un año posterior de seguimiento, de pacientes diagnosticados de síndrome LTP, sometidos a ITE con un extracto alergénico de melocotón que contiene básicamente *Pru p 3*, administrado por vía sublingual, comparado con pacientes con la misma patología no sometidos a ITE.

Los pacientes se han repartido en dos grupos, el grupo activo (aquellos pacientes que han recibido ITE) y el grupo control (pacientes que no han recibido ITE). Se les ha realizado un seguimiento durante los 3 años que dura el tratamiento y mínimo un año después de finalizar el mismo. Al año de iniciar el tratamiento se ha efectuado una prueba de provocación oral simple ciego con melocotón, a los pacientes del grupo activo. Los pacientes incluidos en el grupo control dada su patología y al no haber recibido inmunoterapia, no se han considerado subsidiarios de realizar esta prueba de exposición. Por último, los pacientes que la hayan tolerado, reinician una dieta sin restricción de alérgenos.

Al inicio del tratamiento se solicitaron varias determinaciones analíticas que incluían IgE total, IgE específica a *Pru p 3* e IgG4 específica a *Pru p 3* en ambos grupos. Al año, previo a la prueba de provocación, se repitieron los mismos análisis solamente en el grupo activo y finalmente, a los 3 años de tratamiento, se volvieron a llevar a cabo las mismas pruebas en ambos grupos.

A todos los pacientes tanto del grupo activo como del grupo control se les ha realizado un test de calidad de vida al inicio del estudio y otro al final, y solamente a los pacientes de grupo activo se les ha realizado un nuevo test de calidad de vida al año de suspender la ITE y continuar con una dieta libre de restricciones.

3.1 Población de estudio:

3.1.1 Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento.

El estudio se ha realizado en la Región de Murcia, en el departamento de salud del Área VII (Murcia Este), cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia, que da cobertura asistencial a una población aproximada de 200.000 habitantes. El

reclutamiento y seguimiento de pacientes para el estudio se realizó en el servicio de Alergología durante el periodo de tiempo comprendido entre 2015 hasta la actualidad.

3.1.2. Población de referencia y estudio.

La población de estudio son pacientes diagnosticados de síndrome LTP y que hayan iniciado ITE con SLIT-melocotón®, administrado por vía sublingual, para el manejo de su enfermedad. Como grupo control se incluyen sujetos diagnosticados con la misma patología y que no hubieran querido recibir ITE. Los pacientes serán diagnosticados por métodos habituales que incluye test cutáneos e IgE específica positiva a Pru p 3 y una historia clínica de reacción objetiva tras la ingestión del alimento implicado. Tanto a los pacientes del grupo activo como a los controles incluidos se les ha propuesto participar en el estudio, explicándoles los objetivos, y se ha obtenido la firma del consentimiento informado. (Anexo 1)

3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes diagnosticados de síndrome LTP y que han recibido tratamiento con SLIT-melocotón® durante un periodo de 3 años (grupo activo). El grupo control son pacientes con idéntico diagnóstico pero que han rehusado la administración de inmunoterapia.
- Hombres o mujeres entre 16 y 75 años
- Test cutáneos positivos a Pru p 3 (diámetro de habón > 3 mm) y/o IgE específica a Pru p 3 positiva (>0.35 kU/l).
- Consentimiento informado para la participación en el estudio firmado.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no otorguen el consentimiento a participar en el estudio.
- No cumplir alguno de los criterios de inclusión.

3.1.4 Tamaño de muestra y procedimiento de muestreo.

En estudios previos (227) se ha observado que al mes del inicio del tratamiento se produce una diferencia entre el grupo control y el grupo tratado con el extracto alergénico de *Pru p 3*: SLIT-melocotón[®], medido como ratio de CTI (índice de tolerancia cutánea) por prick test de 0.39, es decir, en el grupo tratado con SLIT se precisa 2.56 veces más concentración del alérgeno para conseguir la misma sensibilidad que en los otros grupos. Por otro lado, se ha observado una diferencia en los niveles de IgG4 frente a *Pru p 3* a los 6 meses entre los pacientes tratados con inmunoterapia y los controles, que es de 0.2 a lo largo del tratamiento.

Según la primera de las medidas y considerando un error de tipo I $\alpha=0.05$, una potencia del contraste del 85% y un coeficiente de variación (media/desviación típica) de la medida original de 1.5, se precisaría una muestra de 25 pacientes por grupo de tratamiento (grupo activo). Si consideramos ahora las medidas de IgG4, se precisaría tener una muestra de 22 pacientes por grupo, para obtener diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, con un $\alpha=0.05$, una potencia del contraste superior al 85%, por medio de un diseño de 3 medidas, con una desviación típica para la diferencia de 0.3 y una correlación entre las observaciones del mismo sujeto del 70%. Si consideramos que el porcentaje de pérdidas entre los pacientes del estudio será del 10%, se precisaría una muestra total de 28 pacientes para cualquiera de los dos supuestos sobre los que se realice el cálculo del tamaño muestral. La relación del número de pacientes entre el grupo activo y el grupo control será de 2:1.

3.2 Material y métodos.

3.2.1 Recogida de datos y fuentes de información.

Se trata de un estudio ambispectivo. Todos los datos del estudio se han extraído de las visitas de seguimiento realizadas a cada paciente, de acuerdo a los datos contenidos en la historia clínica. Cada paciente fue identificado con un código, lo que garantizará la imposibilidad de asociar los datos clínicos a un paciente concreto, dado que los datos han sido analizados por personal ajeno al Servicio de Alergología. Los datos se han recogido en una base de datos Excell.

3.2.2 Variables del estudio.

- Demográficas:
 - Edad.
 - Sexo.
- Clínicas:
 - Alimentos y pólenes a los que está sensibilizado.
 - Tipos de reacción alérgica alimentaria: descripción y gravedad.
 - Presencia concomitante de cofactor.
 - Presencia concomitante de síntomas de rinitis y/o asma alérgicos.
 - Calidad de vida.
- Inmunológicas:
 - IgE específica a *Pru p 3*.
 - IgG4 específica a *Pru p 3*.
 - ImmunoCAP® ISAC® (Thermo Fisher Scientific Inc.).

3.2.3 Grupos del estudio.

Grupo activo:

Consta de 25 pacientes diagnosticados de síndrome LTP, con clínica de urticaria/angioedema y o anafilaxia, en seguimiento por el servicio de Alergología del Hospital Reina Sofía, a los que se les inició tratamiento con SLIT-melocotón® que se mantuvo durante 3 años, realizándose una prueba de provocación oral al año de tratamiento para comprobar tolerancia y reiniciar dieta libre sin restricción de alérgenos. Se les ha realizado seguimiento posterior durante mínimo un año, una vez finalizado el tratamiento con SLIT-melocotón®.

A todos los pacientes del grupo activo se les solicitó determinación analítica con IgE e IgG4 específica a *Pru p 3* previo al tratamiento, a los 12 meses y a los 3 años de iniciado el tratamiento, así como un ISAC®. También se les ha realizado test de calidad de vida al inicio del tratamiento, tras finalizar el tratamiento y tras un año sin tratamiento.

Grupo control:

Consta de 14 pacientes diagnosticados de síndrome LTP, con clínica similar a los pacientes del grupo activo y que serían subsidiarios de tratamiento con SLIT-melocotón® pero que por motivos personales (económicos o preferir dieta exenta de alimentos) han decidido no utilizarlo.

A todos los pacientes del grupo control se les ha realizado una analítica con IgE e IgG4 específica a *Pru p 3* al inicio y al final del estudio. También se les ha realizado test de calidad de vida al inicio y al final del estudio. A los pacientes del grupo control no se les ha realizado el ISAC®, ya que actualmente por protocolo del hospital solo está indicado en pacientes que reciben tratamiento, de cara al inicio de la dieta sin restricciones, para conocer las posibles sensibilizaciones a alérgenos específicos de especie que no vayan a estar cubiertas con la administración de inmunoterapia.

3.2.4 Materiales:

Inmunoterapia:

SLIT-melocotón®, ALK-Abelló, S.A. (Madrid, Spain).

- Composición del tratamiento: El producto es un extracto de melocotón enriquecido y estandarizado en el contenido de *Pru p 3*, formulado en tampón fosfato y 50% de glicerol. La estandarización de alérgeno se basa en el contenido del alérgeno mayor (*Pru p 3*) a la concentración de 50 µg/ml en el vial 4 (mantenimiento). Dicho tratamiento se proporciona en viales de 2 mL.
- Vía y pauta de administración: El producto se mantiene en el área sublingual durante 2 minutos y posteriormente se deglute. La pauta mediante la cual se administró el tratamiento fue una pauta acortada de 2 días (Tabla 2) (diferente a la propuesta por el fabricante) para valorar la posibilidad de un inicio más reducido de tiempo.

Día	Dosis	Tiempo de espera	Vial	Concentración (µG/ml)	Gotas (ml)	Total (µG)
1	1	15 min	1	0,05	1 (0,04)	0,002
	2	15 min			10 (0,4)	0,02
	3	15 min	2	0,5	1(0,04)	0,02
	4	15 min			10 (0,4)	0,2
	5	15 min	3	5	1 (0,04)	0,2
	6	30 min			10 (0,4)	2
2	7	15 min	4	50	1 (0,04)	2
	8	15 min			2 (0,08)	4
	9	15 min			4 (0,16)	8
	10	15 min			8 (0,32)	16
	11	30 min			10 (0,4)	20
Mantenimiento	Diario		4	50	4 (0,16)	8

Tabla 2. Pauta de 2 días de administración SLIT-melocotón®.

La pauta recomendada por el fabricante sería una pauta de 4 días (Tabla 3). Se administra también el producto de manera sublingual durante 2 minutos y posteriormente se escupe el producto no absorbido. Esta pauta se plantea para los pacientes con reacciones locales durante el inicio con pauta rápida (2 días).

Día	Dosis	Tiempo de espera	Vial	Concentración (µG/ml)	Gotas (ml)	Total (µG)
1	1	15 min	1	0,05	1 (0,04)	0,002
	2	15 min			10 (0,4)	0,02
	3	15 min	2	0,5	1 (0,04)	0,02
	4	30 min			10 (0,4)	0,2
2	5	15 min	3	5	1 (0,04)	0,2
	6	30 min			10 (0,4)	2
3	7	15 min	4	50	1 (0,04)	2

	8	15 min			2 (0,08)	4
	9	15 min			5 (0,2)	10
	10	30 min			10 (0,4)	20
4	11	30 min	4	50	20 (0,8)	40
Mantenimiento	Diario		4	50	4 (0,16)	8

Tabla 3. Pauta de 4 días de administración SLIT-melocotón®.

Al alcanzar la dosis de mantenimiento, el paciente ha de tomar en domicilio, 4 gotas diarias, lo que equivale a tomar 8 μ Gde Pru p 3. Un melocotón de 150 gr tiene un rango de entre 1-4 mgr de Pru p 3, con un valor medio de 2 mgr de Pru p 3. El paciente toma cada día aproximadamente la 1/200 parte de un melocotón, por lo que se necesitaría mínimo 6 meses para llegar a la dosis acumulativa de una pieza de melocotón de 150 gr.

Pruebas intraepidérmicas o prick test:

Permiten demostrar la existencia de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, mediadas por IgE. Se coloca una gota del extracto antigénico sobre la piel previamente limpia con alcohol y mediante una lanceta se introduce una pequeña proporción del producto en la epidermis del paciente. Es una técnica sencilla, segura, rápida y de bajo coste, pero requiere de un entrenamiento tanto para su realización como para la interpretación de los resultados. Si el personal que las realiza está bien entrenado, son bastantes reproducibles. Una prueba intraepidérmica positiva no siempre indica alergia con expresión clínica sino sensibilización al alérgeno.

Los extractos utilizados han de estar estandarizados para así reducir las variaciones de la actividad alérgica inherentes a la materia prima y su extracto. Se realiza empleando métodos de laboratorio y biológicos, determinándose la potencia total, la actividad biológica del alérgeno y cuantificando el/los alérgenos mayoritarios del extracto. Esto hará que sean reproducibles de un lote a otro.

Para este estudio se han utilizado las baterías de alérgenos estandarizados del laboratorio LETI para pólenes (gramíneas, phleum, parietaria, plátano de sombra, salsola, chenopodium, ciprés, olivo, artemisa), panalérgenos (profilina y LTP) y alimentos (melocotón, manzana, pera, piña,

kiwi, melón, fresa, plátano, tomate, apio, pimentón, trigo, maíz, avellana, cacahuete, almendra, pipa, pistacho y nuez) disponibles en el hospital. Para el resto de alimentos a estudio, de los que no se disponía de extracto estandarizado o para aquellos alimentos con sospecha diagnóstica que no hayan resultado positivos a la lectura de las pruebas intraepidérmicas, se han utilizado pruebas intraepidérmicas con el alimento natural, lo que se denomina como prueba “prick-prick”.

ImmunoCAP® ISAC® (Thermo Fisher Scientific Inc.):

Se ha realizado a todos los pacientes del grupo activo previo al inicio de la ITE para determinar el perfil de sensibilizaciones y poder reiniciar una dieta sin restricciones alergénicas con el menor riesgo posible, teniendo en cuenta las sensibilizaciones especie-específicas y los marcadores de reactividad cruzada.

Las ventajas de utilizar estos sistemas de detección múltiple de alérgenos, frente al estudio de los componentes por separado, son varias (158, 239):

- ✓ En pacientes polisensibilizados, identifica la existencia de cosensibilización (sensibilización a diferentes proteínas específicas) o, por el contrario, de sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada (proteínas homologas presentes en diferentes fuentes alergénicas).
- ✓ Permite identificar marcadores con un mayor riesgo de reacciones graves (por ejemplo proteínas de transferencia de lípidos y proteínas de almacenamiento) o, en otras ocasiones, marcadores de menor riesgo de reacciones graves (por ejemplo profilinas y PR-10).
- ✓ En pacientes polisensibilizados puede suponer un ahorro de tiempo y dinero, ya que la información acerca de los principales alérgenos se obtienen con una sola prueba.
- ✓ Permite optimizar la indicación de inmunoterapia, así como incrementar su seguridad.
- ✓ Ofrece la posibilidad de detectar la reactividad de IgE frente a fuentes de alérgenos insospechados o alérgenos ocultos.

- ✓ Nos permite identificar los perfiles individuales de sensibilización IgE, y poder establecer determinados patrones específicos para diferentes áreas geográficas.

Es necesaria una formación específica previa para interpretar correctamente toda la información que se obtiene, determinar su relevancia clínica e identificar patrones de sensibilización.

Prueba de provocación oral:

A todos los pacientes del grupo activo se les realizó una prueba de provocación oral simple ciego tras un año de tratamiento con SLIT-melocotón® para valorar la efectividad de la ITE.

Esta prueba de provocación oral se realiza en época de recolección de melocotones de la zona, sobre los meses de Agosto-Septiembre, para asegurarnos un elevado contenido de Pru p 3.

La receta (Tabla 4) ha sido creada en base a otras recetas previas propuestas por el comité de alimentos de la SEAIC.

PREPARACIÓN ACTIVA	PREPARACIÓN PLACEBO
1 melocotón de 150 gr con piel	-
250 cc de zumo de naranja natural	250 cc de zumo de naranja natural
1 yogur de coco	1 yogur de coco
1 cucharada de coco rallado	1 cucharada de coco rallado
1 cucharada de avena	1 cucharada de avena
1 cucharada de café soluble	1 cucharada de café soluble

Tabla 4. Receta de la prueba de provocación simple ciego.

Las recetas fueron preparadas 30 minutos antes por el servicio de cocina del Hospital Reina Sofía e identificadas para cada paciente. La prueba de provocación oral se realizó en 2 días consecutivos, administrando de manera inicial la preparación placebo y al día siguiente la preparación activa. La administración previa de la preparación placebo aportaba tranquilidad a los pacientes ya que de manera global era bien tolerada y sin riesgo de reacción. Si algún paciente refería alergia a alguno de los alimentos incluidos en la preparación se personalizaba la receta, excluyendo dicho alimento.

La preparación se administra según la siguiente pauta: (Tabla 5) (Anexo 2)

Pasos	Dosis	Tiempo	Gramos	Gramos acumulados
1	5 ml	15 min	2,5 gr	2,5 gr
2	10 ml	15 min	5 gr	7,5 gr
3	15 ml	15 min	7,5 gr	15 gr
4	30 ml	15 min	15 gr	30 gr
5	60 ml	15 min	30 gr	60 gr
6	80 ml	30 min	40 gr	100 gr
7	100 ml	30 min	50 gr	150 gr

Tabla 5. Pauta de administración de la prueba de provocación.

Test de calidad de vida:

El cuestionario utilizado fue el S-FAQLQ-AF (Anexo 3) que forma parte del estudio EuroPrevall, un proyecto multicéntrico europeo de investigación en alergia alimentaria cuyos objetivos incluyen analizar el impacto de las alergias alimentarias en la calidad de vida.

El cuestionario fue traducido y adaptado culturalmente al español según la Organización Mundial de la Salud y validado de manera transversal por parte de los centros hospitalarios españoles que participaron en el estudio EuroPrevall (235, 236).

El cuestionario consta de 29 preguntas (Tabla 6) que están divididas en 4 dominios para su correcta consistencia interna. La puntuación del test es mínimo de 0 y máximo 6 para cada pregunta, con un máximo total de 174 puntos (233). Existe un test para adolescentes (FAQLQ-TF) (234), aunque en este estudio a los pacientes de 16 a 18 años, se les ha pasado el cuestionario de adultos (FAQLQ-AF) para poder realizar una comparación posterior a los 3 años tras finalizar el tratamiento.

Los dominios (233) en los que está estructurado el test son:

1. Evitación del alérgeno + Restricción dietética (AADR or Allergen Avoidance and Dietary Restrictions): 11 items: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 20.
2. Impacto Emocional (EI or Emotional Impact): 7 items: 5, 24, 25, 26, 27, 28, 29.
3. Riesgo de Exposición Accidental (RAE or Risk of Accidental Exposure): 8 items: 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21.
4. Salud relacionada con la Alergia Alimentaria (FAH or Food Allergy Related Health): 3 items: 19, 22, 23.

1	¿Cuánto le molesta estar alerta sobre lo que come?
2	¿Cuánto le molesta poder comer menos cosas?
3	¿Cuánto le molesta estar limitado en los productos que puede comprar?
4	¿Cuánto le molesta tener que leer las etiquetas?
5	¿Cuánto le molesta la sensación de controlar menos lo que come, cuando lo hace fuera de casa?
6	¿Cuánto le molesta no poder aceptar siempre una invitación para quedarse a comer?
7	¿Cuánto le molesta defraudar a la gente cuando está haciendo un esfuerzo para adaptarse a su alergia?
8	¿Cuánto le molesta no poder aceptar invitaciones espontáneas para quedarse a comer?
9	¿Cuánto le molesta no poder probar todos los alimentos cuando come fuera de casa?
10	¿Cuánto le molesta no poder comer tantas veces fuera de casa como le gustaría?
11	¿Cuánto le molesta tener que comprobar personalmente cada uno de los alimentos cuando come fuera de casa?
12	¿Cuánto le molesta dudar si comer un producto cuando no está seguro de sus ingredientes?
13	¿Cuánto le molesta que cambien los ingredientes de los alimentos?
14	¿Cuánto le molesta que las etiquetas sean incompletas?
15	¿Cuánto le molesta que la letra del etiquetado sea muy pequeña?
16	¿Cuánto le molesta cuando las etiquetas dicen: "puede contener trazas de..."?
17	¿Cuánto le molesta que los ingredientes sean diferentes en el extranjero (por ej. cuando está de vacaciones)?
18	¿Cuánto le molesta que el resto de la gente subestime sus problemas de alergia?
19	¿Cuánto le molesta no saber exactamente a qué alimentos es alérgico?
20	¿Cuánto le molesta tener que explicar a las personas de su entorno a que es alérgico?
21	¿Cuánto le molesta a su anfitrión que usted pueda tener una reacción alérgica?
22	¿Cuánto le preocupa su salud?
23	¿Cuánto le preocupa que las reacciones alérgicas a los alimentos sean cada vez mas graves?
24	¿Cuánto le asusta tener una reacción alérgica?
25	¿Cuánto le asusta tomar por equivocación algo que no debe?
26	¿Cuánto le asusta tener una reacción alérgica cuando come fuera de casa a pesar de haber comentado previamente las restricciones de su dieta?
27	¿Hasta qué punto cree ser una molestia cuando come fuera por ser alérgico a ciertos alimentos?
28	¿Hasta qué punto se desanima cuando tiene una reacción alérgica?
29	¿Cuánto le preocupa comer algo que no ha tomado antes?

Tabla 6. Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia a Alimentos-Versión Adultos. Español. (FAQLQ-AF) (233)

3.3 Diseño del estudio.

3.3.1 Análisis de datos.

El análisis estadístico ha sido realizado por Rosa Alba Sola Martínez, becaria Predoctoral del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología de la Universidad de Murcia. El análisis se ha realizado en R (versión 4.0.5). Las variables categóricas se han resumido mediante frecuencias. Las variables continuas se han resumido mediante las medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, mediana, los percentiles del 25% (cuartil 1 (Q1)) y el 75% (cuartil 3 (Q3)) y los valores mínimo y máximo.

Para las variables categóricas, la comparación entre grupos se llevó a cabo mediante la prueba exacta de Fisher para variables con dos grupos, o la prueba χ^2 de Pearson para variables con más de dos grupos. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Si la distribución era normal, la comparación entre grupos de variables continuas se realizó mediante la prueba de T de Student independiente (2 grupos) o ANOVA (análisis de varianza) de 1 vía (más de 2 grupos) para muestras independientes, y a través de la prueba de T de Student dependiente (2 grupos) o ANOVA de medidas repetidas (más de 2 grupos) para muestras dependientes. Por el contrario, si la distribución no era normal, la comparación entre grupos se llevó a cabo mediante la prueba U de Mann-Whitney (2 grupos) o la prueba de Kruskal-Wallis (más de 2 grupos) para muestras independientes, y a través de la prueba de rango con signo de Wilcoxon (2 grupos) o la prueba de Friedman (más de 2 grupos) para muestras dependientes. Asimismo, se utilizó el test de correlación de Pearson para analizar la correlación entre dos variables continuas. En todos los análisis estadísticos se fijó como umbral de significancia un p. valor <0.05 . Para la elaboración de los gráficos mostrados en esta tesis, se ha utilizado el paquete *ggplot2* (240).

Además del análisis bivariante, se llevó a cabo el análisis multivariante para la determinación de qué alimentos actuaban como factores de riesgo en la clínica, mediante modelos de regresión logística binaria. A partir de los modelos generados se obtuvieron los valores *odd ratio* (OR) entre cada alimento y la clínica, y se construyeron diagramas de bosque mediante el paquete *forestplot*.

3.3.2 Limitaciones del diseño.

El grado de evidencia de un estudio observacional es inferior al de un ensayo clínico. Sin embargo, al tratarse de un extracto alergénico comercializado y con el que el servicio de Alergología lleva tratando a los pacientes desde hace varios años, entendemos que resulta imprescindible poder obtener datos en vida real o práctica clínica habitual, con el fin de mejorar los protocolos diagnósticos y terapéuticos establecidos para este tipo de pacientes.

3.4 Aspectos éticos de la investigación:

El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki y en cumplimiento con la misma se ha obtenido la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica. (Anexo 4). El protocolo se ha realizado conforme a la Orden SAS/3470/2009 sobre estudios observacionales.

Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos en investigación:

Este estudio no supone riesgo alguno para los pacientes, al tratarse de un estudio de práctica clínica habitual de acuerdo con los protocolos establecidos por el servicio de Alergología, para los pacientes con síndrome LTP. Por tanto, las técnicas diagnósticas son las utilizadas en la consulta diaria y la indicación y administración del tratamiento se llevan a cabo de acuerdo con los protocolos establecidos por el servicio.

Hoja de información y formulario de consentimiento:

En cumplimiento de lo establecido en la declaración de Helsinki, es responsabilidad del investigador informar al paciente sobre su participación en un estudio clínico, debiendo aclarar en tal caso, que esta participación es voluntaria y no supone ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría de no participar. Se ha informado adecuadamente al paciente sobre su participación en el estudio, naturaleza, objetivo y duración del mismo y se ha recogido un consentimiento informado de los pacientes y archivado en su historia clínica. (Anexo 1)

Además, se ha informado al paciente de que su participación en el estudio es voluntaria, que en cualquier momento puede decidir abandonar el estudio sin que ello suponga menoscabo

alguno de su relación con el médico, ni afectará al tipo de tratamiento que el paciente debe tomar para el adecuado control de su enfermedad alérgica.

En caso de pacientes menores de edad, se ha obtenido el consentimiento de los padres o del representante legal. La opinión del menor ha sido tomada en consideración como un factor determinante en función de su edad y grado de madurez (art. 6 de Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa).

En cumplimiento con lo establecido en el artículo 10.2 del Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa y el artículo 4.1 de la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente, el paciente tendrá derecho a conocer la información obtenida respecto a su salud.

Confidencialidad de los datos:

Para preservar la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio, el promotor y los investigadores del estudio han garantizado la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

Las hojas de recogida de información se han archivado de forma apropiada para asegurar la confidencialidad de los datos, junto con el protocolo y demás material del ensayo.

4. RESULTADOS.

4.1 Análisis descriptivo de la muestra.

4.1.1. Datos demográficos. (Tabla 7)

			CASOS	CONTROLES
TOTAL		N	25	14
SEXO				
	HOMBRE	n (%)	9 (36%)	4 (28,6%)
	MUJER	n (%)	16 (64%)	10 (71,4%)
EDAD				
	MEDIA (DE)		36,9 (12,7)	38,7 (13,5)
	MEDIANA (Q1,Q3)		38 (26, 48)	37,5 (27, 46)
	MIN, MAX		20, 61	18, 65

Tabla 7. Datos demográficos.

4.1.2. Distribución por edad y sexo. (Tabla 8)

		CASOS		CONTROLES	
EDAD		HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
16 a 20 años	n (%)	2 (8%)	2 (8%)	0	1 (7,14%)
21 a 30 años	n (%)	4 (16%)	2 (8%)	2 (14,28%)	2 (14,28%)
31 a 45 años	n (%)	2 (8%)	5 (20%)	1 (7,14%)	4 (28,57%)
46 a 60 años	n (%)	1 (4%)	6 (24%)	0	2 (14,28%)
Mayores 60 años	n (%)	0	1 (4%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)

Tabla 8. Distribución por edad y sexo.

4.1.3. Características clínicas de la muestra.

4.1.3.1. Clínica respiratoria.

- Síntomas. (Tabla 9)

		CASOS		CONTROLES	
SINTOMAS		HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
RINITIS		3(12%)	7(28%)	1(7,14%)	3(21,42%)
RINITIS Y ASMA		2(8%)	5(20%)	0	1(7,14%)

Tabla 9. Síntomas respiratorios.

- Pólenes a los que están sensibilizados los pacientes. (Tabla 10)

		Artemisa	Olivo	Parietaria	Plátano de sombra	Ciprés	Chenopodiaceas
CASOS							
EDAD	SEXO						
42	M	X	-	-	-	-	-
29	M	X	X	-	-	-	-
25	M	X	-	-	X	-	-
41	M	-	-	-	-	-	X
22	H	-	X	-	-	-	-
20	H	-	X	-	-	-	-
20	M	-	X	-	-	-	-
38	M	X	X	X	-	X	X
28	H	X	X	X	X	-	X
50	M	X	-	X	-	-	-
20	M	X	X	-	-	-	X
50	M	-	-	-	X	X	X
42	H	X	-	-	-	-	-
61	M	-	-	-	X	-	-
26	H	-	X	-	X	-	X

47	M	X	-	-	-	-	-
54	M	-	X	X	-	-	X
37	M	-	-	-	-	-	-
48	M	X	-	-	-	-	X
20	H	-	X	-	-	-	X
26	H	X	-	-	X	-	X
31	M	X	X	-	-	-	X
44	H	-	X	-	-	-	X
49	M	X	-	-	X	-	X
52	H	X	-	X	-	X	-
CONTROLES							
26	M	X	-	X	-	-	-
27	M	-	-	-	-	-	-
18	M	X	-	-	-	X	X
36	M	-	X	X	-	-	X
30	H	X	X	-	-	-	-
65	M	-	-	-	-	-	-
46	M	-	-	-	-	-	-
39	H	-	X	-	X	-	-
42	M	-	-	-	-	-	-
27	H	X	X	-	X	-	X
33	M	X	-	X	-	-	-
43	M	X	-	X	-	-	X
62	H	X	X	-	X	-	X
48	M	-	-	-	-	-	-

Tabla 10. Pólenes con prick positivo en los pacientes.

4.1.3.2 Clínica alimentaria.

- Síntomas (Tabla 11)

		CASOS		CONTROLES	
SINTOMAS		HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
U/A*		4 (16%)	3 (12%)	4 (28,56%)	6 (42,84%)
ANAFILAXIA		5 (20%)	13 (%)	0	4 (28,56%)

*Tabla 11. Síntomas alimentarios. *U/A: urticaria/angioedema*

- Alimentos a los que están sensibilizados y que producen clínica en los pacientes. (Tabla 12)

Para el análisis de los alimentos implicados en la clínica de los pacientes, se han dividido en 5 grupos principales de alimentos que contienen LTP, siendo estos: frutas, frutos secos, verduras, legumbres y cereales.

		Frutas	Frutos secos	Verduras	Legumbres	Cereales
CASOS						
EDAD	SEXO					
42	M	X	X	X	-	-
29	M	X	X	X	-	X
25	M	X	X	X	-	X
41	M	X	-	-	-	-
22	H	X	X	-	-	-
20	H	-	X	-	-	-
20	M	X	X	-	X	-
38	M	X	X	X	-	-
28	H	X	X	-	-	X
50	M	X	X	X	-	-
20	M	X	-	X	-	-
50	M	-	X	-	-	-
42	H	X	X	-	-	X

61	M	X	X	-	-	-
26	H	X	-	-	-	-
47	M	X	X	-	-	X
54	M	X	X	-	X	-
37	M	X	X	X	X	-
48	M	X	X	X	-	-
20	H	X	X	-	-	-
26	H	X	X	-	-	X
31	M	X	X	X	-	-
44	H	X	X	X	X	-
49	M	X	X	X	-	-
52	H	X	X	-	-	-
CONTROLES						
26	M	X	X	X	-	X
27	M	X	-	-	-	-
18	M	X	X	X	-	-
36	M	X	X	X	-	-
30	H	X	X	X	-	-
65	M	X	X	X	-	X
46	M	X	X	X	-	-
39	H	X	X	-	-	-
42	M	X	X	X	-	-
27	H	X	X	-	-	-
33	M	X	X	X	X	-
43	M	X	X	X	-	X
62	H	X	X	-	-	X
48	M	X	X	-	-	-

Tabla 12. Alimentos implicados en las reacciones.

4.1.3.3. Microarray (ISAC®)

A todos los pacientes tratados con ITE se les solicitó una determinación de IgE específica por microarray para poder definir así, tanto los marcadores de reactividad cruzada como los alérgenos especie específicos. A continuación (tabla 13) se muestran los alérgenos de reactividad cruzada y alérgenos especie específicos más destacados de los pacientes.

		LTP*								Tau*	Profilin	Profilin
		Ara h 9	Cor a 8	Jug r 3	Pru p 3	Tri a 14	Art v 3	Ole e 7	Pla a 3	Act d 2	Hev b 8	Php l 12
EDAD	SEXO											
42	M	-	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-
29	M	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-
25	M	X	X	X	X	X	X	-	X	-	-	-
41	M	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
22	H	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
20	H	-	-	-	X	-	-	X	-	X	-	-
20	M	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-
38	M	X	-	X	X	-	X	X	X	-	-	-
28	H	X	X	X	X	-	X	-	X	-	-	-
50	M	X	X	X	X	-	-	-	X	X	-	-
20	M	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	X
50	M	X	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-
42	H	-	X	X	X	-	-	-	X	-	-	-
61	M	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-
26	H	X	-	-	X	-	X	-	-	-	X	X
47	M	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
54	M	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
37	M	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-
48	M	X	X	X	X	-	X	-	X	-	-	-
20	H	-	-	X	X	-	-	-	X	-	-	-
26	H	X	X	X	X	-	X	-	X	-	-	-
31	M	X	X	X	X	-	X	-	X	-	-	-
44	H	-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-
49	M	X	-	X	X	-	X	X	X	X	-	-
52	H	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-	-

Tabla 13. Microarray de los pacientes del grupo activo.

A los pacientes que presentaban en el microarray sensibilización la taumatina del kiwi (*Act d 2*) (única taumatina disponible en ISAC para análisis [Figura 8]) y síntomas con el mismo, se les restringió el kiwi de la dieta y se puso especial vigilancia en futuros síntomas con alimentos que tuvieran alérgenos de LTP y taumatinas tales como la manzana (*Mal d 2*), castaña (*Cas s TLP*), lechuga (*Lac s TLP*), plátano (*Mus a 4*), y melocotón (*Pru p 2*) entre otros. Aunque hasta la actualidad no hay descritas secuencias homólogas entre la taumatina del kiwi y otras taumatinas (figura 13), es necesario tener presente que los alimentos están compuestos de múltiples proteínas alergénicas y que los pacientes pueden estar sensibilizadas a varias de ellas del mismo alimento, lo cual dificulta el diagnóstico a la hora de determinar cuál de esas proteínas alergénicas produce los síntomas. El resto de taumatinas descritas en otros alimentos sí que presentan reactividad cruzada entre ellas (figura 14). Los pacientes del grupo activo sensibilizados a taumatina del kiwi y el cual les fue retirado de la dieta, no han presentado a día de hoy síntomas con otros alimentos que contengan taumatinas.

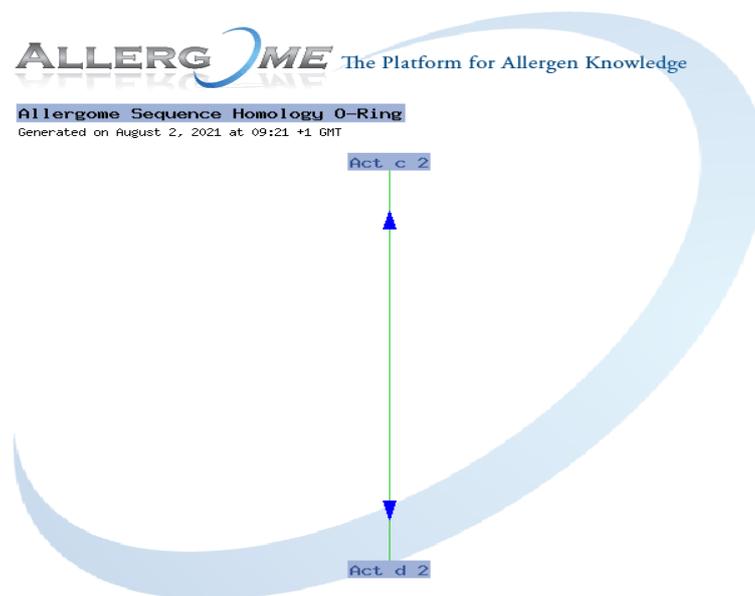


Figura 13. Secuencia homóloga de Act d 2 (taumatina del kiwi)

Allergome Cross Reactivity 0-Ring

Generated on August 2, 2021 at 09:31 +1 GMT

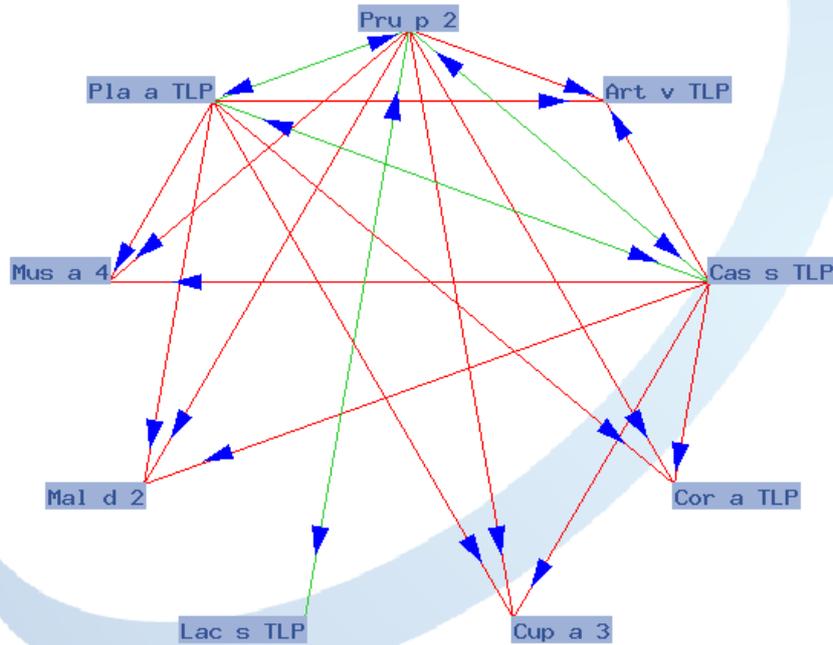


Figura 14. Reactividad cruzada entre taumatinas.

Por otra parte, a los pacientes con co-sensibilización a profilinas, se les ha explicado las características del síndrome por sensibilización a profilinas relacionado con pólenes y alimentos, y se ha mantenido también una especial vigilancia con alimentos que contengan LTP y profilinas, para poder determinar si la persistencia de sintomatología tras la ITE o la aparición de nuevos síntomas tras un tiempo de tolerancia adecuada tras la ITE pudiera deberse a la sensibilización a profilinas. Actualmente en el ISAC® no se dispone de detección de profilinas de alimentos (solamente de aeroalérgenos) pero es muy amplio el panel de alimentos que contienen profilinas (figura 15) y la reactividad cruzada entre ellos. Generalmente las profilinas, por la labilidad de las mismas, suelen generar síntomas leves como SAO (prurito oral, edema leve, prurito faríngeo) aunque también hay descritos casos de alergia con síntomas graves por profilinas. (241, 242)

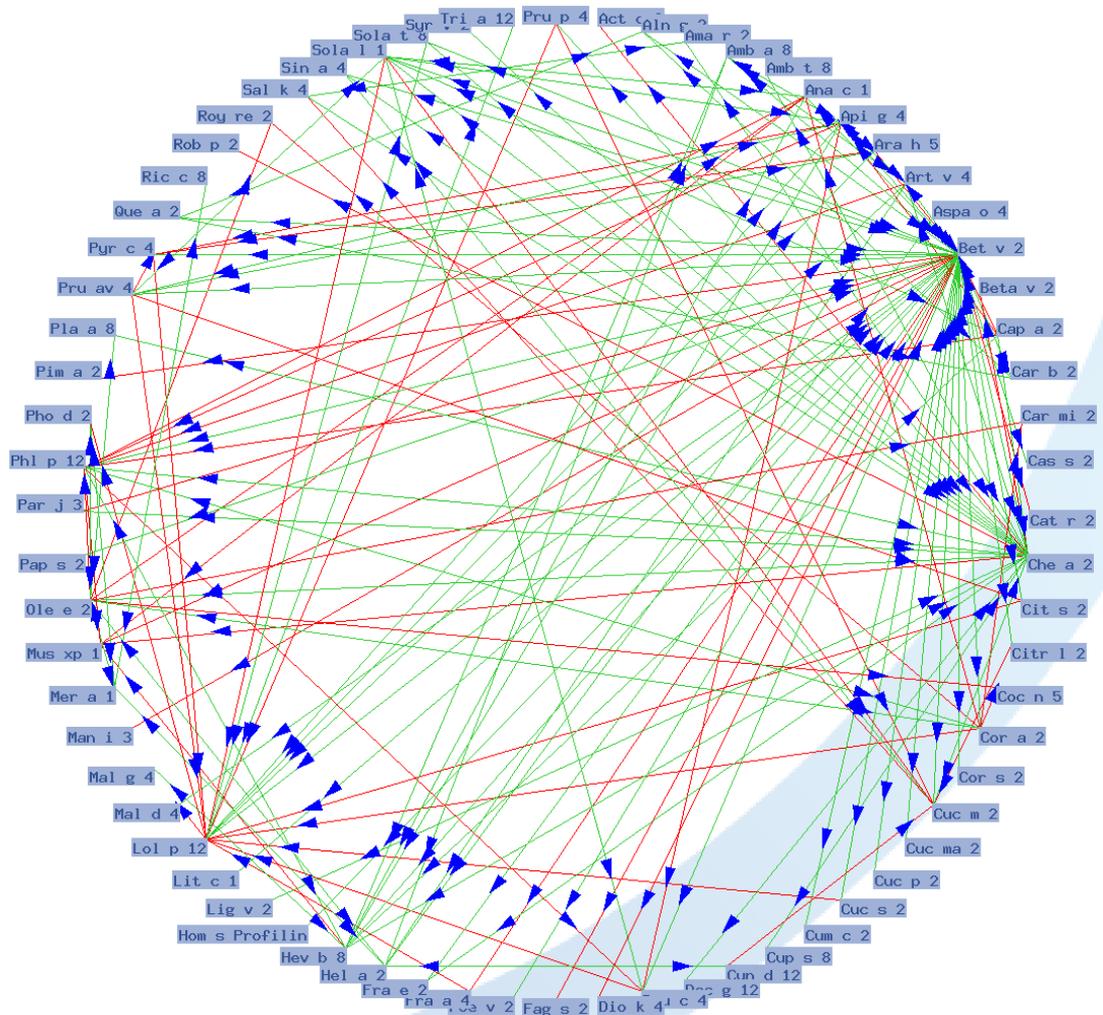


Figura 15. Reactividad cruzada de profilinas.

4.1.3.4. Cofactores. (Tabla 14)

		CASOS		CONTROLES	
COFACTOR		HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
AINES		4 (16%)	3 (12%)	4 (28,56%)	6 (42,84%)
EJERCICIO		5 (20%)	13 (%)	0	4 (28,56%)

Tabla 14. Cofactores implicados en las reacciones de los pacientes.

4.1.4. Datos analíticos de los pacientes.

A los pacientes del grupo activo se les realizaron determinaciones analíticas para los valores de IgE total pre y post tratamiento, IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru p 3 pretratamiento, al año de tratamiento y post-tratamiento. A continuación (Tabla 15) se muestran los valores individuales de cada paciente. No se realizó determinación analítica a los pacientes del grupo control al año del estudio, ya que ésta solo se llevó a cabo en los pacientes del grupo activo previa a la prueba de provocación que se efectuó al año de tratamiento. Los pacientes del grupo control no recibieron inmunoterapia y por tanto no se sometieron a la prueba de provocación.

La prueba de provocación oral al año de tratamiento ha servido para poder iniciar, en aquellos pacientes que no presentaron reacción alguna tras la prueba, una dieta libre de restricciones alergénicas, aunque debían mantener el tratamiento con SLIT-melocotón® hasta completar los tres años. Todos los pacientes del grupo activo toleraron dicha prueba de provocación y pudieron iniciar la dieta libre de restricciones con buena tolerancia a alimentos que previamente les producían síntomas.

		IgE total pre-tto*	IgE Pru p 3 pre-tto	IgG4 Pru p 3 pre-tto	IgE Pru p 3 al año**	IgG4 Pru p 3 al año	IgE total post-tto	IgE Pru p 3 post-tto	IgG4 Pru p 3 post-tto***
CASOS									
EDAD	SEXO								
42	M	152	0.03*	0	0.03	0.03	152	0.01	0.29
29	M	158	10.5	0.10	16.30	1	143.8	14	0.70
25	M	157	36.2	0.39	19.30	1.62	26,4	6.22	1.69

41	M	58	0.94	0.30	1.08	1.01	165	0.49	0.73
22	H	34.5	2.19	0.12	0.33	0.29	18,4	0.34	0.39
20	H	96	8.12	0.25	4.81	0.76	118	3.84	0.27
20	M	44	5.82	0.34	14.70	4.40	59.6	11.2	2.84
38	M	106	1.47	0.62	1.35	0.39	128	1.77	1.37
28	H	140	9.7	0.25	9.87	0.16	121	8.76	0.17
50	M	66	1.23	0.10	1.4	5.31	73,5	5.12	1.75
20	M	147	0*	0.01	0,01	0.13	202	0.01	0.26
50	M	137	3.98	2.09	1.67	2.56	97,8	1.43	2.67
42	H	23.3	0.25	1.46	0.18	1.13	14	0.12	1.08
61	M	12.5	0.33*	0.08	0.55	0.12	10,5	0.73	0.24
26	H	438	1.09	0.08	0.72	0.08	444,8	0.65	0.14
47	M	156	21.7	0.10	10.70	3.75	140	14.8	3.02
54	M	925	11.7	0.10	8.7	0.16	1143	6.97	0.17
37	M	13.30	5.44	0.67	13.70	1.03	9,17	4,19	3,12
48	M	737	23.2	0.10	7.98	0.55	203	4.69	0.22
20	H	353	38	0.29	1.1	3.88	96.60	2.14	0.65
26	H	348	48.8	0.10	5.2	3.37	327	36.9	1.87
31	M	213	7.2	0.24	2.89	0.14	210	5.02	0.08
44	H	305	2.08	0.10	2.36	0.39	289	2.42	0.61
49	M	264	6.16	0.29	7.74	0.19	31.3	1.08	0.27
52	H	128	2	1.28	3.50	0.98	374	7.82	1.57
CONTROLES									
26	M	55.1	16	0.61	-	-	233	47.10	0.37
27	M	27.6	0.4	0.06	-	-	25.58	1.41	0.12
18	M	107	6.07	0.11	-	-	98.1	8.65	0.07
36	M	160	6	0.05	-	-	144	11.70	0.13
30	H	447	45.6	0.1	-	-	935	100	0.24
65	M	36.5	9.25	0.17	-	-	34.2	7.96	0.20
46	M	59	0.37	0.17	-	-	132.2	0.5	0.11
39	H	106	4.9	0.12	-	-	112	9.71	0.49
42	M	85.9	6.7	0.02	-	-	136	11.20	0.07
27	H	566	16.8	0.5	-	-	884	18.7	1.60
33	M	3711	100	1.63	-	-	2967	72.8	1.67
43	M	169	3.1	0.5	-	-	144	7.14	1.58
62	H	71.50	3.36	0.52	-	-	65.6	0.88	0.54
48	M	17.4	1.84	0.81	-	-	18.2	0.6	1.46

Tabla 15. Resultados analíticos de los pacientes. *Estos pacientes presentan niveles de IgE específica a Pru p 3 < 0,35 kU/l pero con prick test positivos > 3 mm para extracto de Pru p 3 y otros alimentos que continene LTP.

4.1.5. Test de calidad de vida de los pacientes.

A todos los pacientes del estudio se les realizó un test de calidad de vida al inicio y al final del tratamiento (después de 3 años). A los pacientes del grupo activo se les realizó nuevamente al año tras finalizar el tratamiento, para valorar evolución del mismo. A continuación (Tabla 16) se muestran los resultados individuales de cada paciente en el test de calidad de vida, tanto por bloques (A, B, C, D) como a nivel global (T).

		Pre-tratamiento					Post-tratamiento					1 año post-tratamiento				
		A*	B	C	D	T	A	B	C	D	T	A	B	C	D	T
CASOS																
EDAD	SEXO															
42	M	45	24	38	15	122	26	24	46	18	114	37	25	36	13	111
29	M	65	39	42	18	164	13	20	21	7	61	10	10	9	2	31
25	M	51	39	32	18	140	12	31	28	15	86	28	29	33	15	105
41	M	27	34	28	16	105	10	21	16	7	54	8	13	9	4	34
22	H	62	35	44	18	159	7	2	22	3	34	20	31	13	12	76
20	H	57	42	24	18	141	0	30	7	12	49	0	12	0	12	24
20	M	58	36	40	18	152	9	12	11	7	39	0	14	6	17	37
38	M	48	33	47	18	146	45	32	38	12	127	5	6	8	6	25
28	H	58	40	32	14	144	30	28	15	10	83	27	25	30	7	89
50	M	66	42	48	18	174	50	40	45	8	143	7	22	22	6	57
20	M	53	36	30	17	136	43	24	21	10	98	7	13	9	7	36
50	M	46	0	38	17	132	13	13	10	6	42	0	12	8	11	31
42	H	51	41	46	18	156	22	21	19	7	69	4	12	8	4	28
61	M	58	36	39	18	151	21	13	14	7	55	21	13	12	1	47
26	H	41	21	33	14	109	39	26	30	16	111	12	6	17	6	41
47	M	61	40	37	18	156	58	34	36	18	146	26	24	24	10	83
54	M	64	42	48	18	172	43	39	39	15	136	46	38	42	15	141
37	M	51	35	42	18	146	30	22	29	11	92	5	10	15	3	33
48	M	52	35	28	16	131	29	33	31	18	110	37	34	29	16	116
20	H	9	22	30	16	77	14	15	26	12	67	0	4	19	12	35
26	H	60	41	39	17	157	62	39	37	9	147	24	13	18	3	58
31	M	46	40	40	17	143	29	39	29	18	115	7	33	19	14	73
44	H	59	36	35	14	144	34	24	28	11	97	16	12	12	3	43
49	M	45	39	36	18	136	14	8	28	10	60	15	19	28	14	76
52	H	62	42	45	17	167	53	42	41	18	154	25	17	19	11	72
CONTROLES																
26	M	65	36	42	15	158	58	36	45	16	155	-	-	-	-	-
27	M	45	32	29	16	122	47	31	31	17	126	-	-	-	-	-

18	M	63	40	39	18	160	61	41	37	18	157	-	-	-	-	-
36	M	61	41	47	18	167	61	41	47	18	167	-	-	-	-	-
30	H	53	35	39	15	142	49	23	35	11	118	-	-	-	-	-
65	M	52	38	40	13	143	62	38	44	15	159	-	-	-	-	-
46	M	20	20	12	9	61	15	16	12	9	52	-	-	-	-	-
39	H	62	42	44	18	166	39	37	38	18	132	-	-	-	-	-
42	M	10	7	8	3	28	57	18	35	12	122	-	-	-	-	-
27	H	17	18	19	3	57	37	34	32	14	117	-	-	-	-	-
33	M	66	36	43	18	163	30	37	41	18	126	-	-	-	-	-
43	M	36	36	27	12	111	58	41	47	18	164	-	-	-	-	-
62	H	66	42	48	18	174	23	37	14	8	82	-	-	-	-	-
48	M	65	42	43	18	168	40	37	31	9	117	-	-	-	-	-

Tabla 16. Resultados individuales del test de calidad de vida. *Bloque A, B, C, D y puntuación total (T)

4.2 Análisis estadístico de la muestra.

4.2.1 Datos analíticos.

Durante la realización del estudio se han evaluado diversos datos analíticos (IgE total, IgE específica a *Pru p 3* e IgG4 específica a *Pru p 3*) en los 3 tiempos del estudio (pretratamiento, al año de tratamiento y post-tratamiento) en el grupo activo y se han comparado entre sí para analizar si estos valores se veían aumentados o disminuidos según los distintos tiempos de estudio.

4.2.1.1 Grupo activo.

A continuación, en las siguientes tablas (tabla 17-19) y figuras (figura 16-18), se muestran las comparaciones al inicio y al final del tratamiento en el grupo activo.

- Datos analíticos de IgE total pretratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
<i>IgE total pre tratamiento</i> CASOS	208.5 (220.2)	147.0 (66.0, 264.0)	12.5, 925.0	0.449
<i>IgE total post tratamiento</i> CASOS	183.9 (231.0)	128 (59.6, 203.0)	9.2, 1143.0	

Tabla 17. Comparación IgE total pre y post-tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

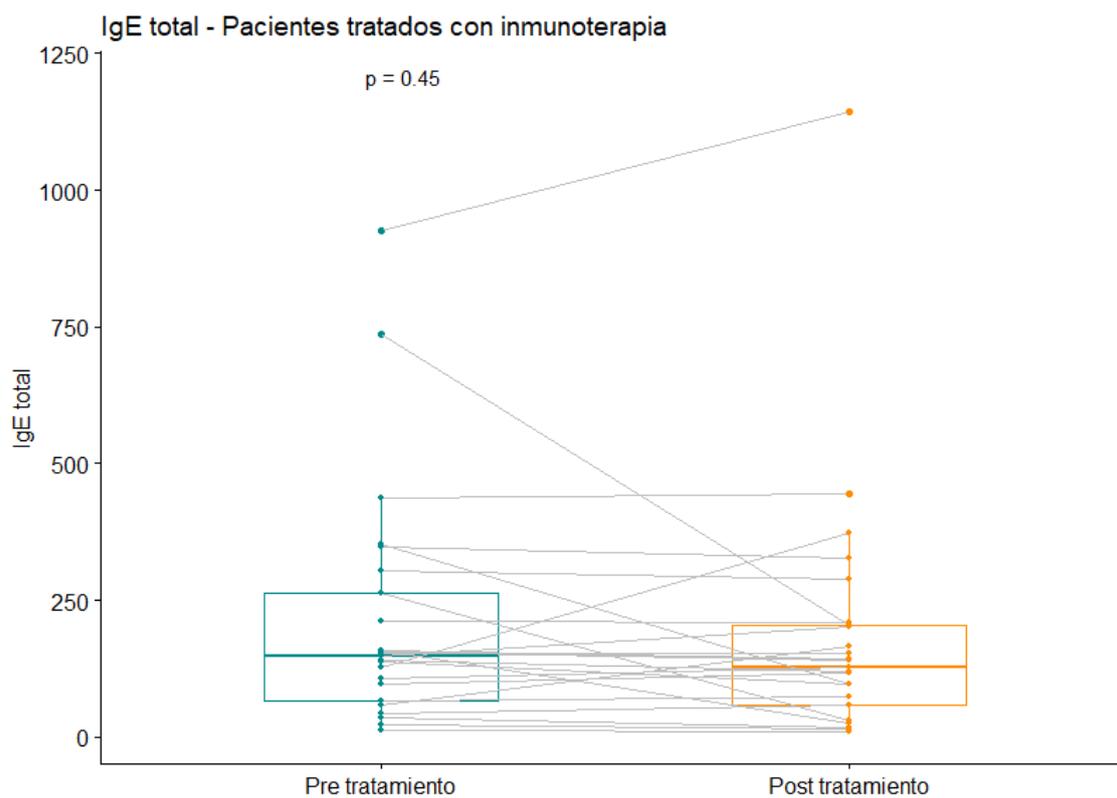


Figura 16. Comparación IgE total pre y post tratamiento.

- Datos analíticos de IgE específica a Pru p 3 pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 pre tratamiento CASOS	9.9 (13.4)	5.4 (1.2, 10.5)	0.0, 48.8	0.034
IgE pru p3 post tratamiento CASOS	5.6 (7.8)	3.8 (0.7, 7.0)	0.0, 36.9	

Tabla 18. Comparación IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

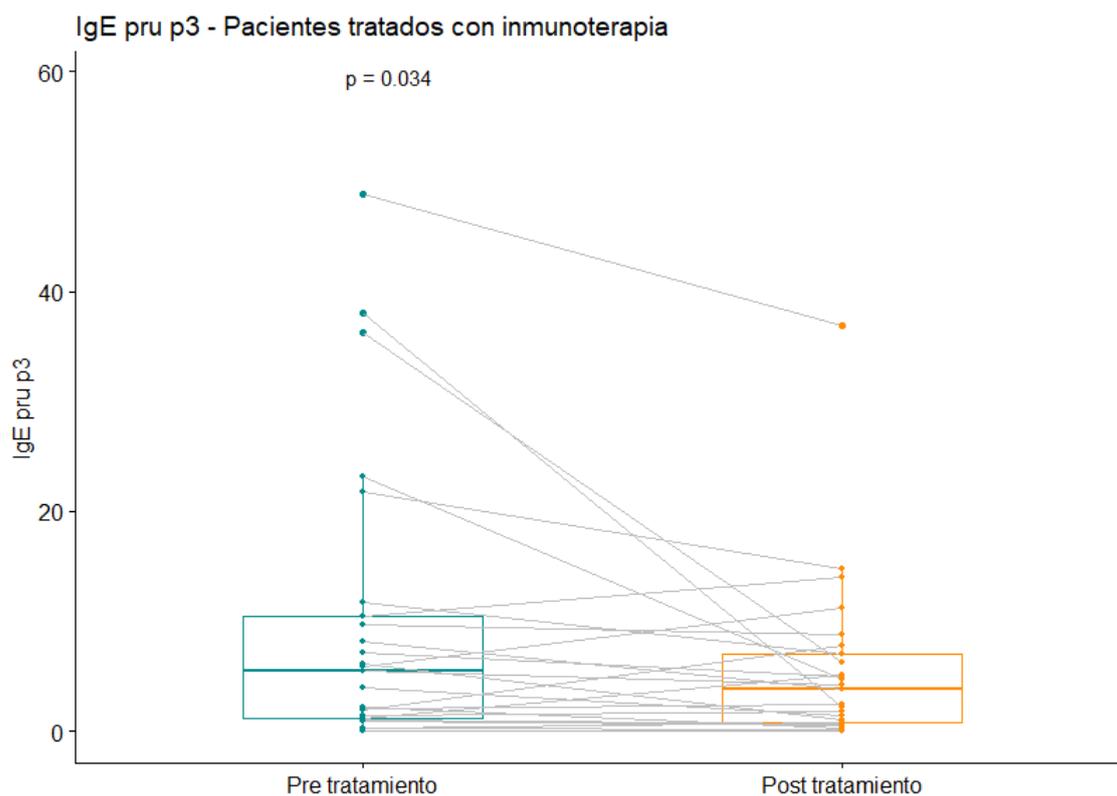


Figura 17. Comparación IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

- Datos analíticos de IgG4 específica a Pru p 3 pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4pru p3 pre tratamiento CASOS	0.4 (0.5)	0.2 (0.1, 0.3)	0.0, 2.1	0.0003
IgG4pru p3 post tratamiento CASOS	1.0 (1.0) ^a	0.7 (0.3, 1.7)	0.1, 3.1	

Tabla 19. Comparación IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

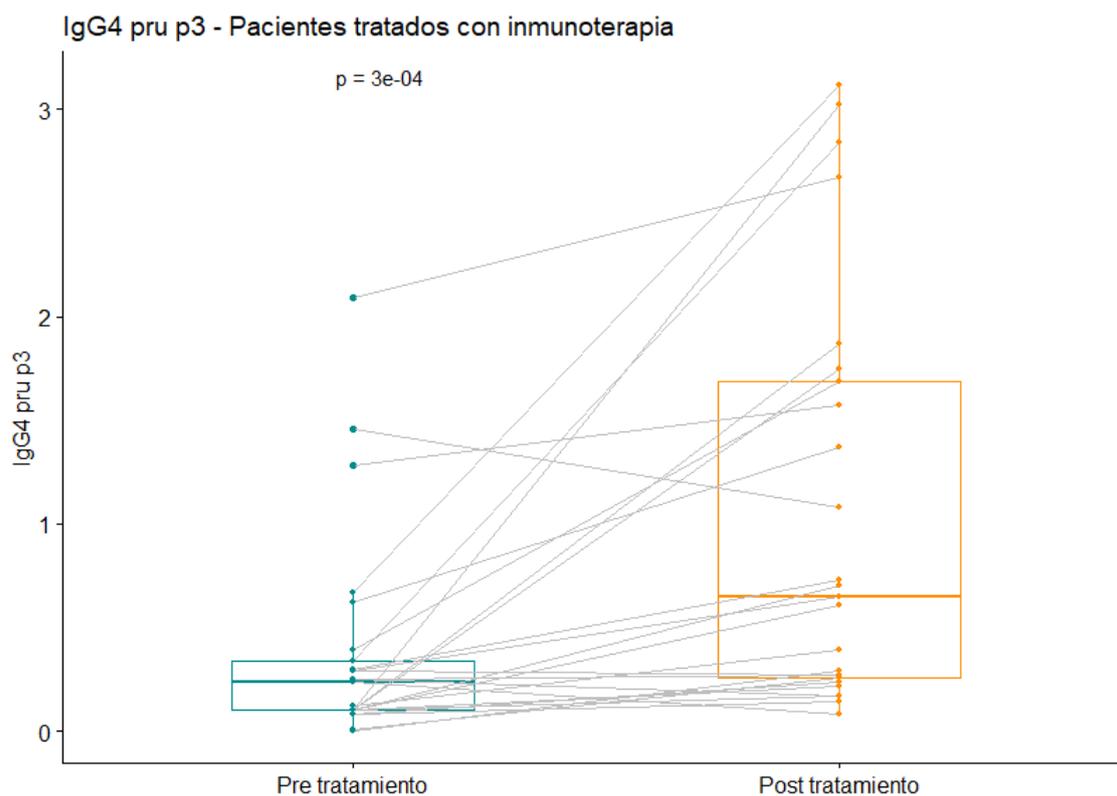


Figura 18. Comparación IgG4 específica Pru p 3 pre y post tratamiento.

Al comparar los datos analíticos del pre y post tratamiento en el grupo activo podemos observar que la IgE total disminuye su valor medio de 208,5 en el pre-tratamiento a 183,9 en el post-tratamiento, no resultando estadísticamente significativa esa disminución del valor medio. Sin embargo, respecto a la IgE específica a Pru p 3 sí que se observa una reducción del valor medio del pretratamiento de 9,9 a 5,6 en el post-tratamiento, siendo esta reducción estadísticamente significativa, con un p-valor de 0,034. Respecto a la IgG4 específica a Pru p 3 se observa un aumento del valor de 0,4 en el pretratamiento a 1 en el post-tratamiento, siendo también este aumento estadísticamente significativo con un p-valor 0,0003. Por tanto se observa una reducción significativa de IgE específico a Pru p 3 y un aumento significativo de IgG4 específico a Pru p 3 en aquellos pacientes que han completado un ciclo de 3 años de SLIT-melocotón®.

A todos los pacientes del grupo activo se les realizó una prueba de provocación al año de tratamiento, por lo que se solicitaron valores de IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru

p 3 para analizar dichos resultados antes de realizar la prueba de provocación. Los resultados y las comparaciones frente a los otros tiempos del estudio, se muestran en las siguientes tablas (tablas 20-23) y figuras (figura 19-22)

- **Datos analíticos de IgE específica Pru p 3 pre-tratamiento y al año de tratamiento.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 pre tratamiento CASOS	9.9 (13.4)	5.4 (1.2, 10.5)	0.0, 48.8	0.214
IgE pru p3 1 año de tratamiento CASOS	5.4 (5.8)	2.9 (1.1, 8.7)	0.0, 19.3	

Tabla 20. Comparación IgE específica a Pru p 3 pre tratamiento y al año de tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

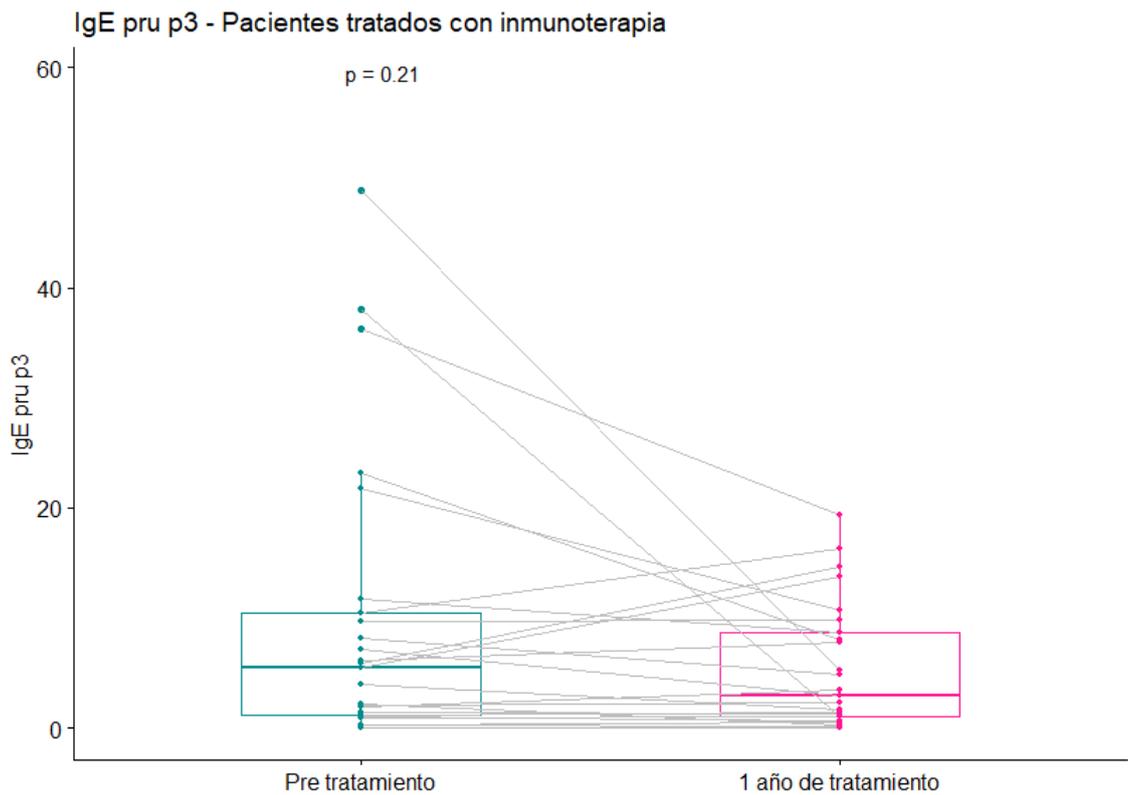


Figura 19. Comparación IgE específica a Pru p 3 pre tratamiento y al año de tratamiento.

- Datos analíticos de IgE específica Pru p 3 al año de tratamiento y post tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 1 año de tratamiento CASOS	5.4 (5.8)	2.9 (1.1, 8.7)	0.0, 19.3	0.484
IgE pru p3 post tratamiento CASOS	5.6 (7.8)	3.8 (0.7, 7.0)	0.0, 36.9	

Tabla 21. Comparación IgE específica a Pru p 3 al año de tratamiento y post-tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

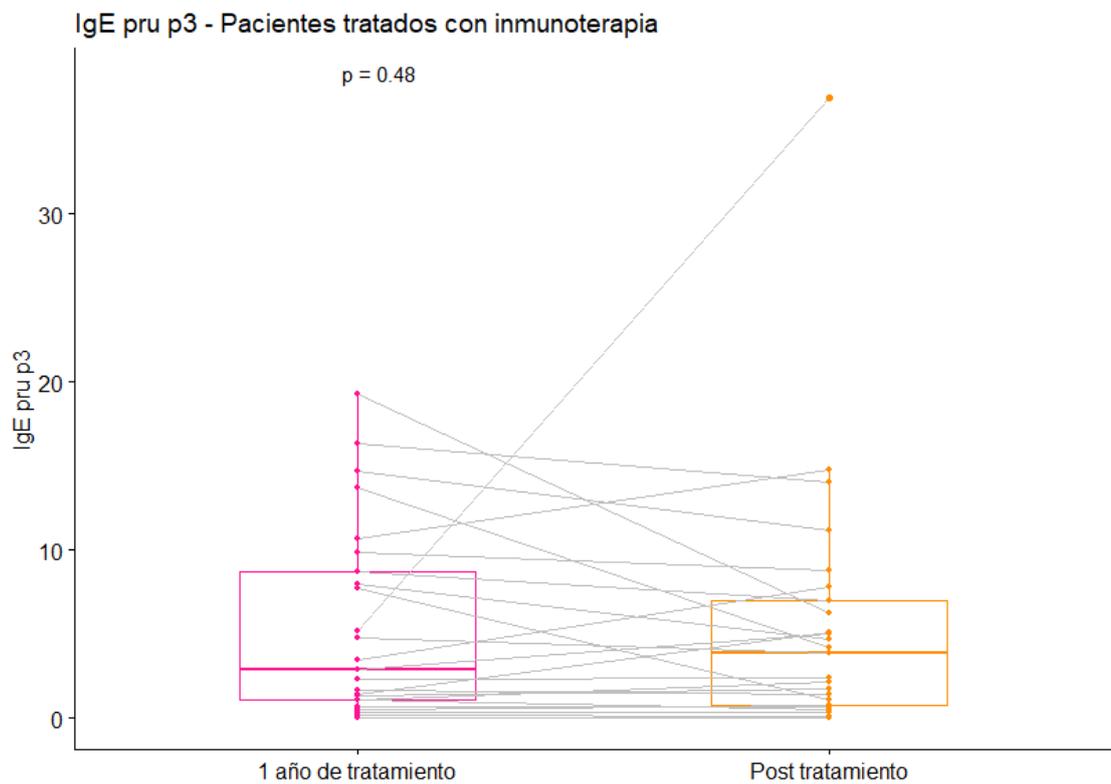


Figura 20. Comparación IgE específica a Pru p 3 al año de tratamiento y post-tratamiento.

- Datos analíticos de IgG4 específica Pru p 3 pre-tratamiento y al año de tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4 pru p3 pre tratamiento CASOS	0.4 (0.5)	0.2 (0.1, 0.3)	0.0, 2.1	0.003
IgG4 pru p3 1 año de tratamiento CASOS	1.3 (1.6)	0.8 (0.2, 1.6)	0.0, 5.3	

Tabla 22. Comparación IgG4 específica Pru p 3 pre tratamiento y al año de tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

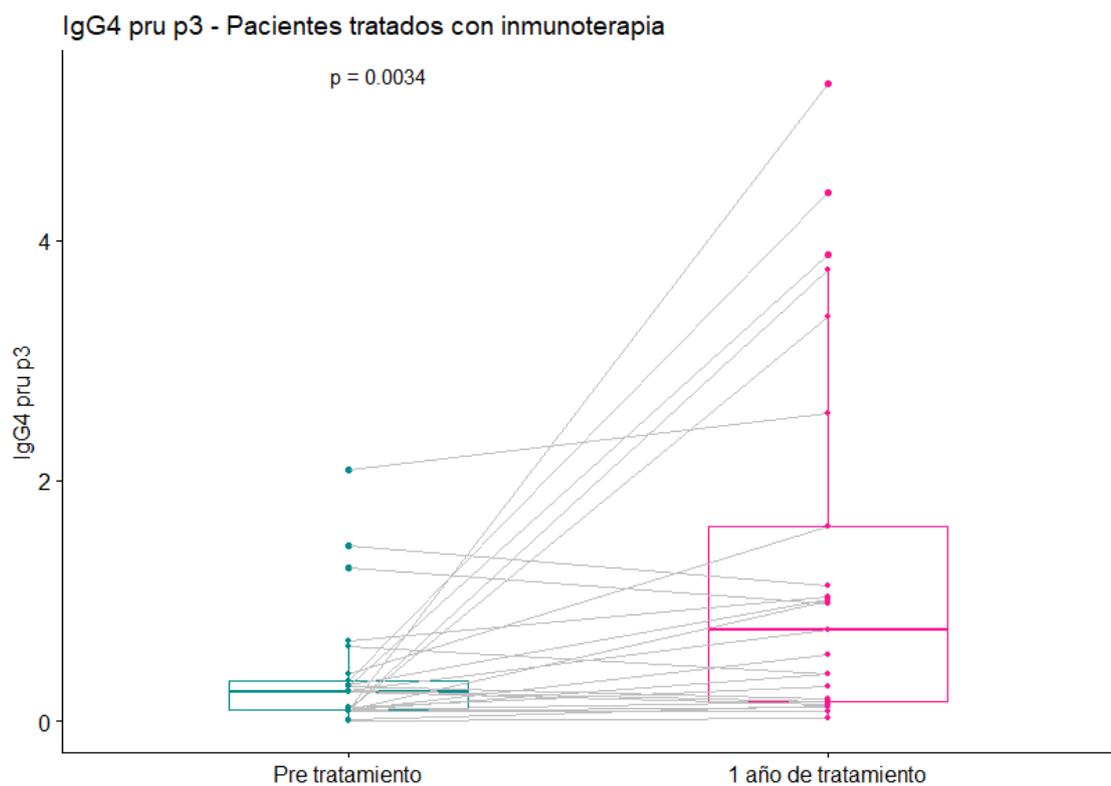


Figura 21. Comparación IgG4 específica a Pru p 3 pre tratamiento y al año de tratamiento.

- Datos analíticos de IgG4 específica Pru p 3 al año de tratamiento y post tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4 pru p3 1 año de tratamiento CASOS	1.3 (1.6)	0.8 (0.2, 1.6)	0.0, 5.3	0.638
IgG4 pru p3 post tratamiento CASOS	1.0 (1.0)	0.7 (0.3, 1.7)	0.1, 3.1	

Tabla 23. Comparación IgG4 específica Pru p 3 al año de tratamiento y post-tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

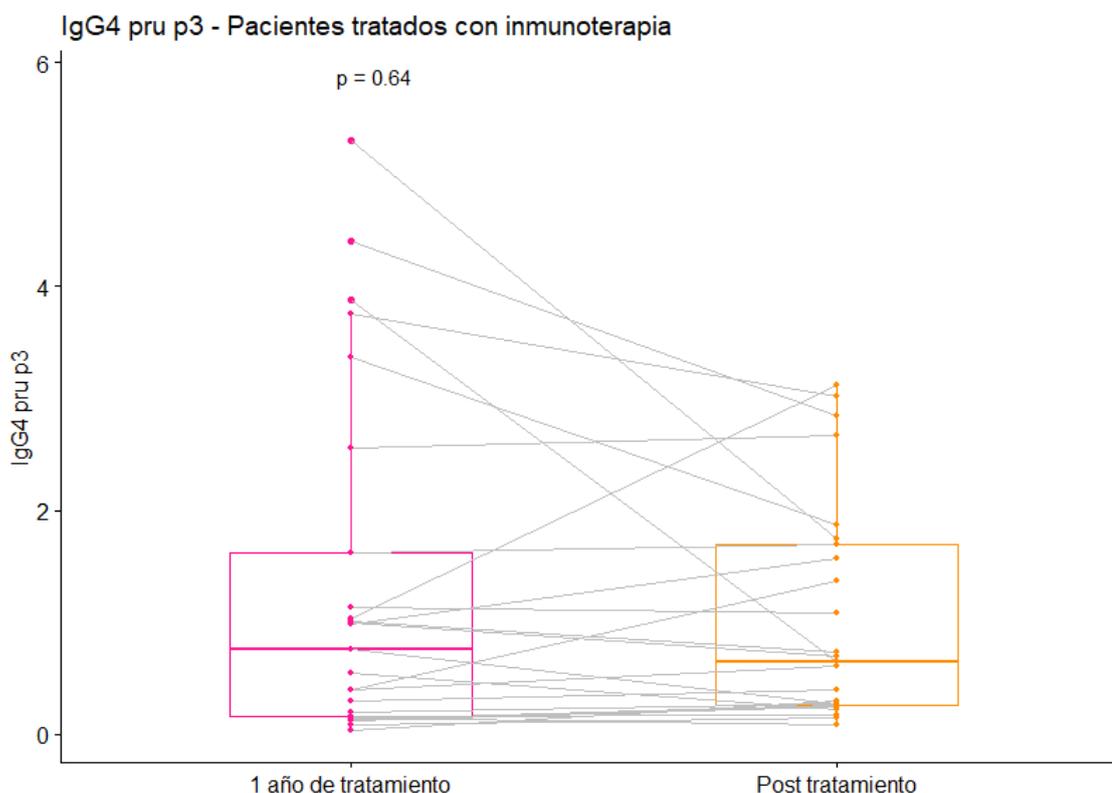


Figura 22. Comparación IgG4 específica Pru p 3 al año de tratamiento y post-tratamiento.

Al evaluar los datos de IgE específica a Pru p 3 al inicio y al año de tratamiento se observa una disminución del valor medio de 9,9 a 5,4 que no resulta estadísticamente significativa, al igual que si analizamos los valores al año de tratamiento y al post-tratamiento, tampoco se observa

una diferencia significativa. Por tanto sí que existe una diferencia significativa de IgE específica a *Pru p 3*, pero solamente si comparamos el inicio y final del tratamiento, aun así ya se observa al año una disminución de los valores, que nos sirve para ir evaluando la progresión del tratamiento de cara a la prueba de provocación.

Por otro lado, se observa un aumento estadísticamente significativo en la IgG4 específica a *Pru p 3* a partir del año de tratamiento, aumentando el valor medio de 0,4 a 1,3 en el primer año, con un p-valor 0,003, lo cual, teniendo en cuenta el papel protector de la IgG4 frente a las reacciones alérgicas (78-83), es un dato relevante que nos permite realizar esta prueba de provocación con cierta seguridad dada una menor posibilidad de reacción, como se pudo comprobar en los pacientes del grupo activo del estudio, siendo tolerada de manera adecuada dicha prueba de provocación por todos ellos, sin presentar ninguna reacción, lo cual nos permitió iniciar a todos los pacientes del grupo activo una dieta libre de restricciones alérgicas.

Al comparar el año de tratamiento con el post-tratamiento la subida de IgG4 específica a *Pru p 3* ya no resulta estadísticamente significativa pero sí que lo es comparando el inicio del tratamiento con el post-tratamiento, por tanto se deduce que el aumento de IgG4 (que actúa como un factor protector) ya se da en el primer año de tratamiento y se mantiene hasta el final del mismo, generando tolerancia a alérgenos en los pacientes tratados.

4.2.1.2 Grupo control.

A los pacientes del grupo control solamente se les han realizado determinaciones analíticas al inicio del estudio y al final del mismo. Estos pacientes no han llevado tratamiento y no se han sometido a prueba de provocación, por lo que no han sido subsidiarios de realizarse una analítica al año de tratamiento. A pesar de no llevar tratamiento, en el análisis estadístico aparece nombrado el inicio del estudio como “pre-tratamiento” y el final del estudio (después de 3 años) como “post-tratamiento” para poder así simplificar las comparaciones entre casos y controles. En las siguientes tablas (tabla 24-26) y figuras (figura 23-25) se muestran los resultados de las comparaciones en el grupo control.

- Datos analíticos de IgE total pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
<i>IgE total pre tratamiento</i> CONTROLES	401.4 (966.1)	96.0 (56.1, 166.8)	17.4, 3711.0	0.626
<i>IgE total post tratamiento</i> CONTROLES	423.5 (789.8)	134.1 (73.7, 210.8)	18.2, 2967.0	

Tabla 24. Comparación IgE total pre y post tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

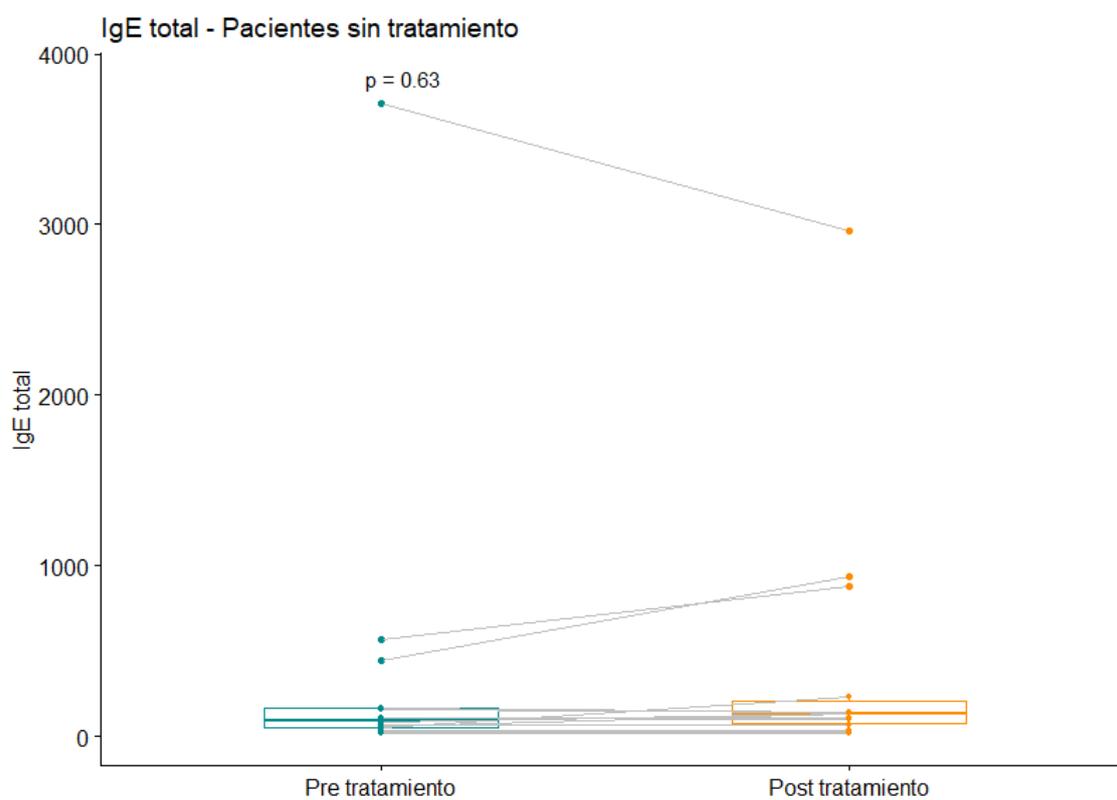


Figura 23. Comparación IgE total pre y post tratamiento.

- Datos analíticos de IgE específica a Pru p 3 pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 pre tratamiento CONTROLES	15.7 (26.9)	6.0 (3.2, 14.3)	0.4, 100.1	0.091
IgE pru p3 post tratamiento CONTROLES	21.3 (30.5)	9.2 (2.8, 17.0)	0.5, 100.0	

Tabla 25. Comparación IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

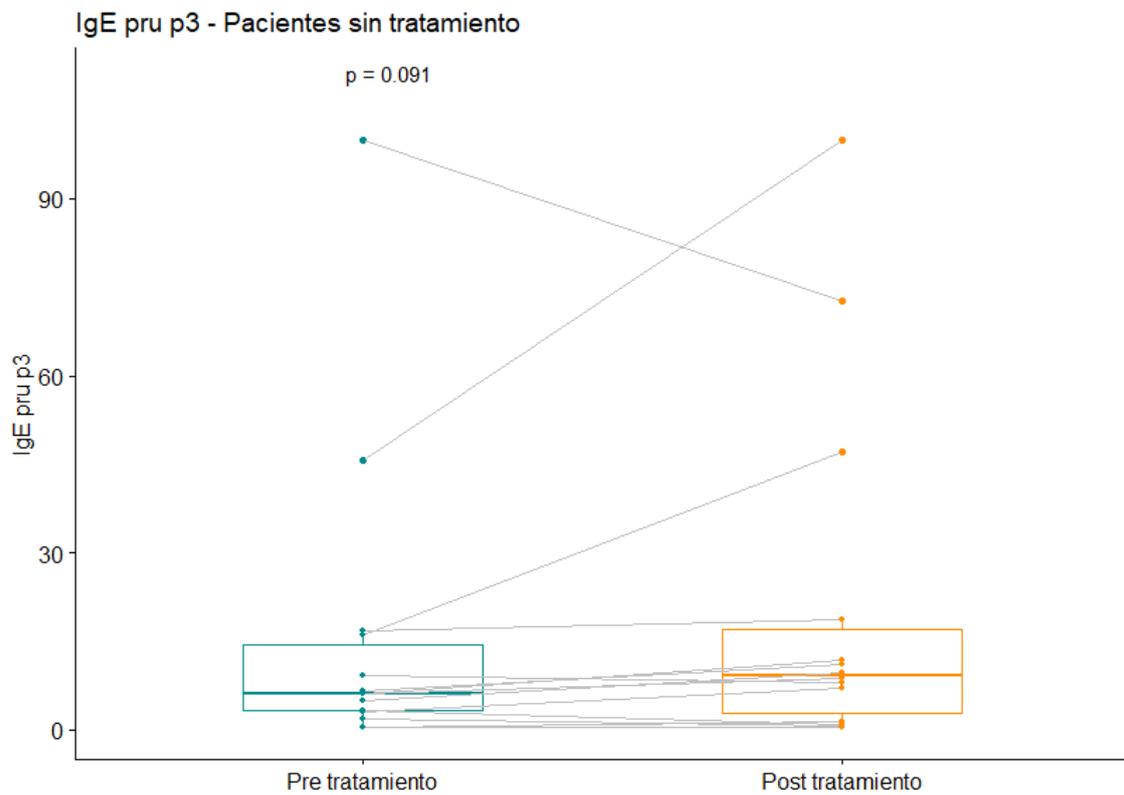


Figura 24. Comparación IgE específica Pru p 3 pre y post tratamiento.

- Datos analíticos de IgG4 específica a Pru p 3 pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4 Pru p3 pre tratamiento CONTROLES	0.4 (0.4)	0.2 (0.1, 0.5)	0.0, 1.6	0.042
IgG4 Pru p3 post tratamiento CONTROLES	0.6 (0.6)	0.3 (0.1, 1.2)	0.1, 1.7	

Tabla 26. Comparación IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

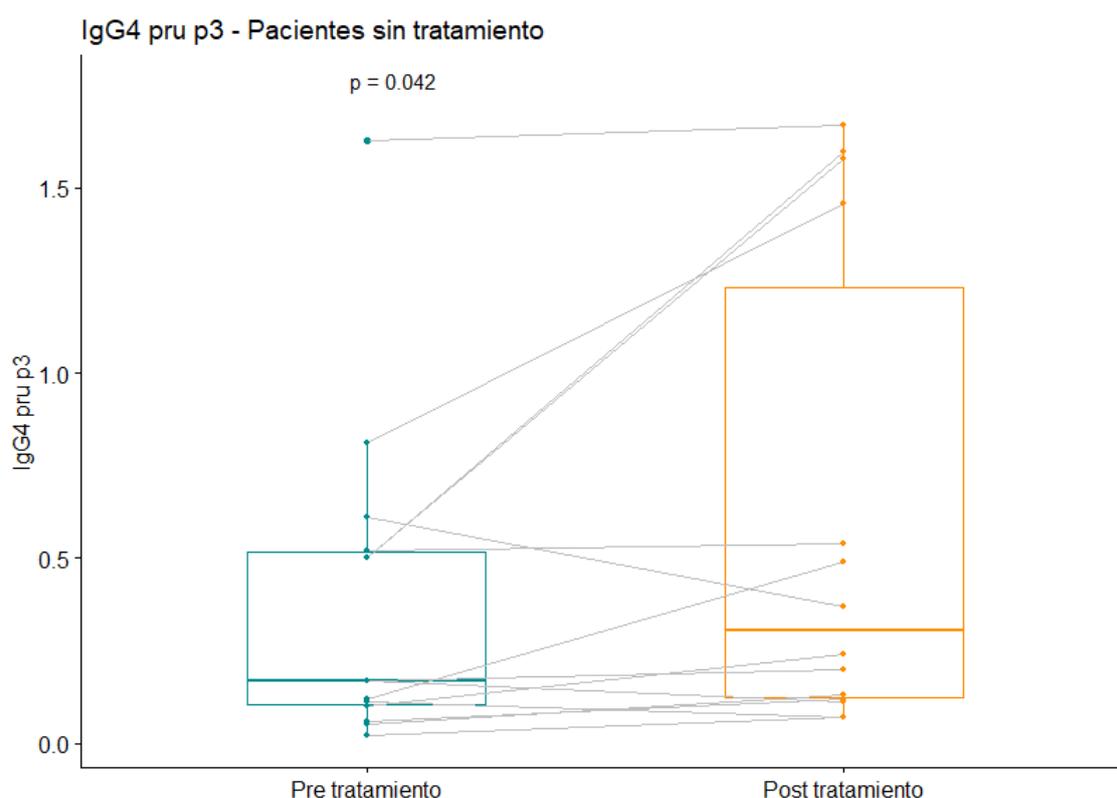


Figura 25. Comparación IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

No se observan cambios significativos en la IgE total y ni en la IgE específica a Pru p 3 al inicio y final del estudio en los pacientes del grupo control pero sí que observamos un aumento significativo de IgG4 con un p-valor de 0,04 al comparar el inicio y el final del estudio, a pesar de no haber recibido tratamiento, siendo este un resultado importante a tener en cuenta para futuros estudios, que nos permitan determinar si este aumento de IgG4 significativo adquiere,

al igual que en el grupo activo, un papel protector ante reacciones alérgicas y a qué se debe este aumento, ya que los pacientes del grupo control mantienen una dieta de exclusión de alérgenos implicados en las reacciones clínicas (no así de aquellos alérgenos a los que están sensibilizados pero no producen clínica).

Los pacientes del grupo control de este estudio han seguido presentando reacciones con nuevos alimentos que contienen LTP y en todos se ha visto una progresión del síndrome LTP por tanto actualmente no se puede considerar ese aumento de IgG4 específica a *Pru p 3* en el grupo control como un factor protector y serían necesarias nuevas líneas de investigación para determinar la implicación clínica de este aumento de IgG4.

4.2.1.3 Comparación entre grupo activo y grupo control.

En las siguientes tablas (Tabla 27-29) y figuras (Figura 26-28) se muestran las comparaciones de las diferencias de los valores analíticos en el pre y post-tratamiento entre el grupo activo y el grupo control.

- Datos analíticos de IgE total pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
<i>Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento CASOS</i>	-24.5 (149.2)	-4.1 (-19.0, 15.6)	-534, 246	0.260
<i>Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES</i>	22.1 (267.0)	-0.6 (-8.2, 67.4)	-744, 488	

Tabla 27. Comparación IgE total pre y post tratamiento.¹ prueba U de Mann-Whitney

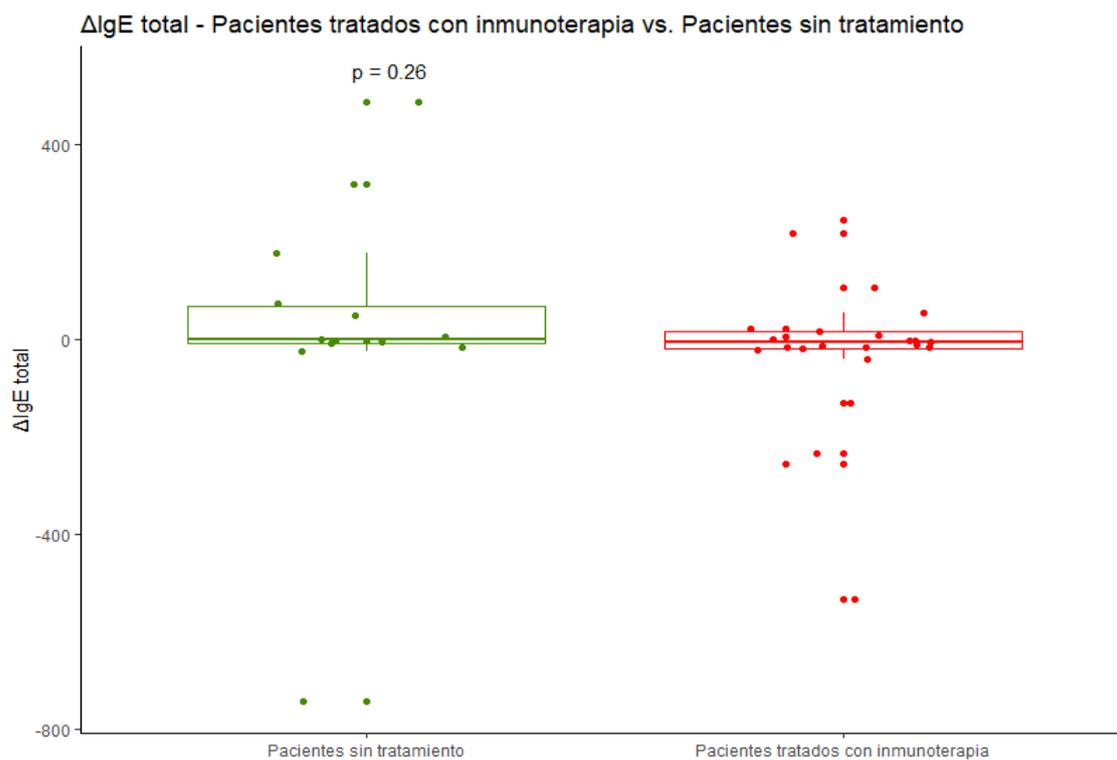


Figura 26. Comparación de las diferencias de IgE total pre y post tratamiento entre grupo activo y grupo control.

- Datos analíticos de IgE específica a Pru p 3 pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento CASOS	-4.3 (10.1)	-0.9 (-4.7, 0.3)	-35.9, 5.8	0.014
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	5.6 (18.3)	22 (-0.9, 4.7)	-27.2, 54.4	

Tabla 28. Comparación de las diferencias de IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento entre grupo activo y grupo control.¹ prueba U de Mann-Whitney

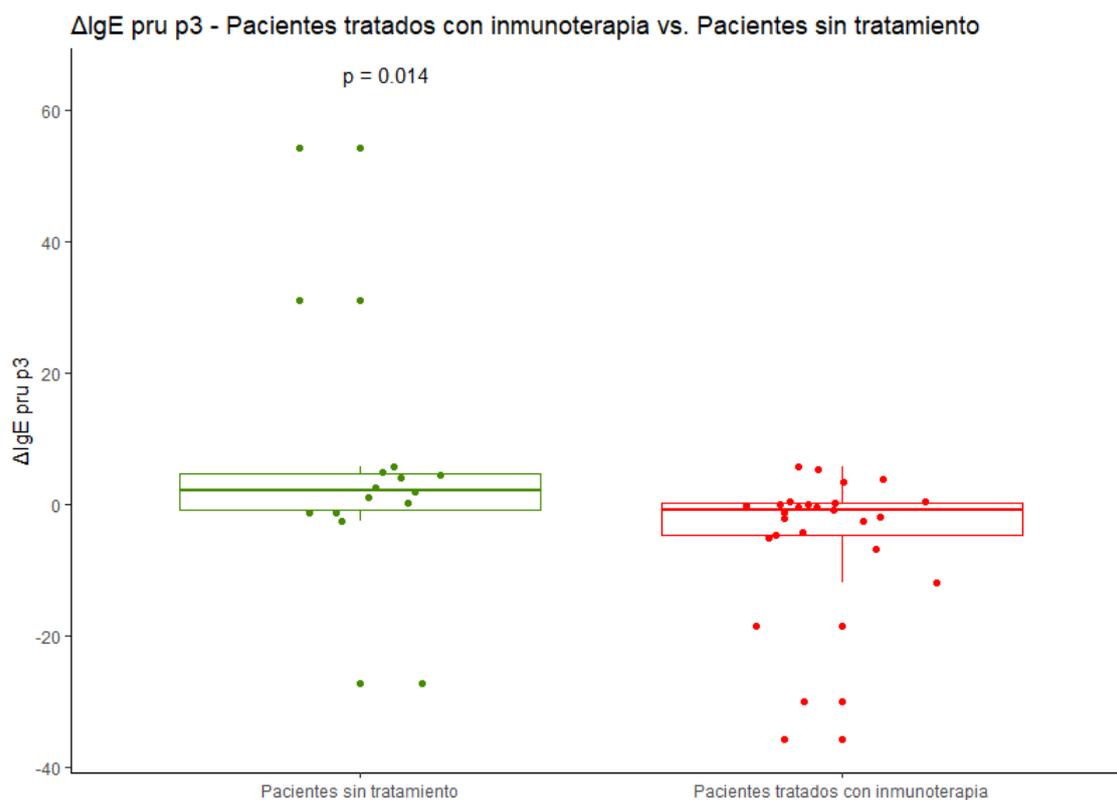


Figura 27. Comparación de las diferencias de IgE específica Pru p 3 pre y post tratamiento entre el grupo activo y el grupo control.

- Datos analíticos de IgG4 específica a Pru p 3 pre-tratamiento y post-tratamiento.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento CASOS	0.7 (0.9)	0.3 (0.1, 0.8)	-0.4, 2.9	0.089
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	0.2 (0.4)	0.1 (0.0, 0.3)	-0.2, 1.1	

Tabla 29. Comparación de las diferencias de IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento entre el grupo activo y el grupo control.¹ prueba U de Mann-Whitney

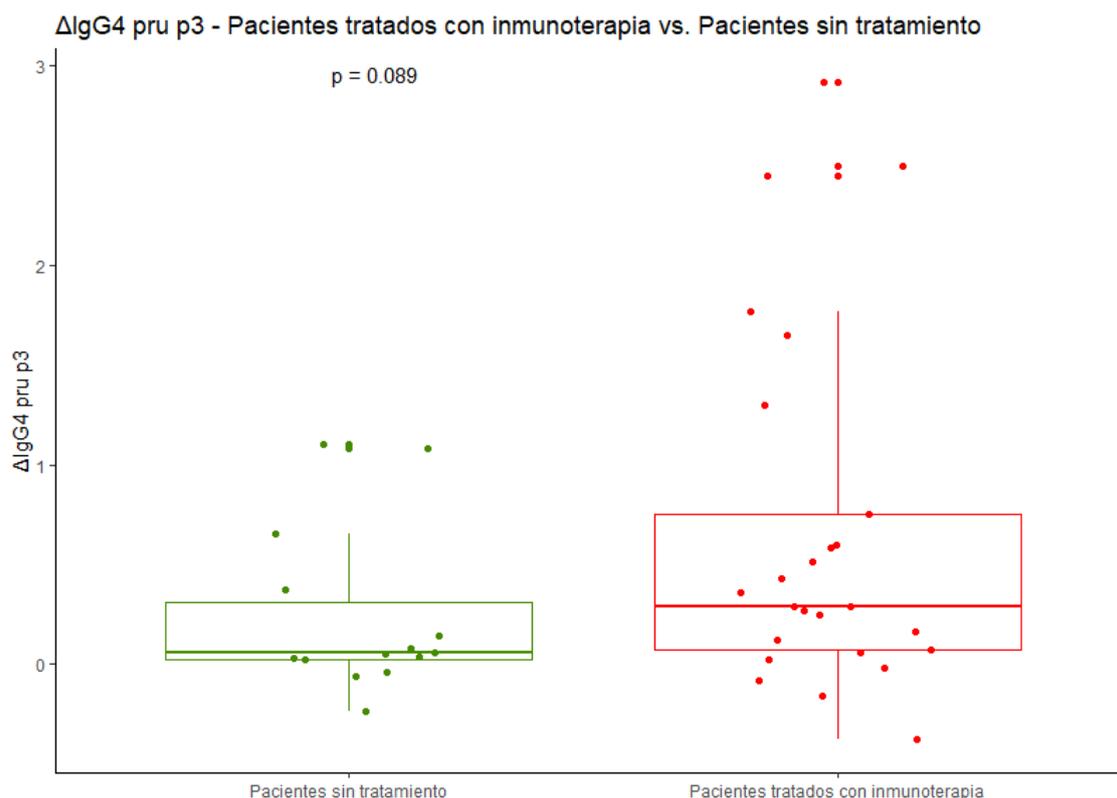


Figura 28. Comparación de las diferencias de IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento entre el grupo activo y el grupo control.

Al analizar estos valores encontramos que sí existe una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles en la diferencia de IgE específica a Pru p 3 en el pre y post-tratamiento, lo que significa que sí que se observa una disminución del valor de IgE específico a Pru p 3 en los pacientes que han recibido tratamiento a diferencia de los pacientes del grupo control, en los que no se observa esta disminución, pudiendo afirmar que esta diferencia se produce por haber recibido el tratamiento. No ocurre lo mismo con los valores de IgG4 específica a Pru p 3, ya que aunque la diferencia entre el pre y el post-tratamiento en el grupo activo si es estadísticamente significativa también se observa un aumento de IgG4 significativo en el grupo control y por tanto la comparación entre el grupo activo y el grupo control no resulta estadísticamente significativa, aunque sí que se obtiene un p-valor de 0.089, cercano a la significancia.

Estos datos analíticos son acordes con la clínica observada en los pacientes del estudio, ya que el grupo activo presentó un descenso de IgE específico a Pru p 3 y un aumento de IgG4

específico de Pru p 3, ambos significativos, debido al efecto del tratamiento específico con SLIT-melocotón®, lo cual permitió que, tras la prueba de provocación al año de tratamiento con resultado negativo, se reiniciara una dieta libre de restricciones alérgicas, que es bien tolerada hasta el momento actual.

4.2.1.4 Comparación por sexos.

Se han comparado los datos analíticos del grupo activo, entre hombres y mujeres, para poder determinar si existen diferencias en estos datos según el sexo de los pacientes, no hallando resultados estadísticamente significativos en ninguna de las comparaciones realizadas, las cuales se muestran a continuación en las siguientes tablas (30-32) y figuras (figura 29-31).

- Comparación IgE total por sexos.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
<i>Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES</i>	-7.0 (126.4)	-16.0 (-19.0, 6.8)	-256.4, 246.0	0.591
<i>Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento MUJERES</i>	-34.4 (163.8)	-2.5 (-21.8, 17.2)	-534.0, 218.0	

Tabla 30. Comparación entre hombres y mujeres de las diferencias de IgE total pre y post tratamiento. ¹ prueba U de Mann-Whitney

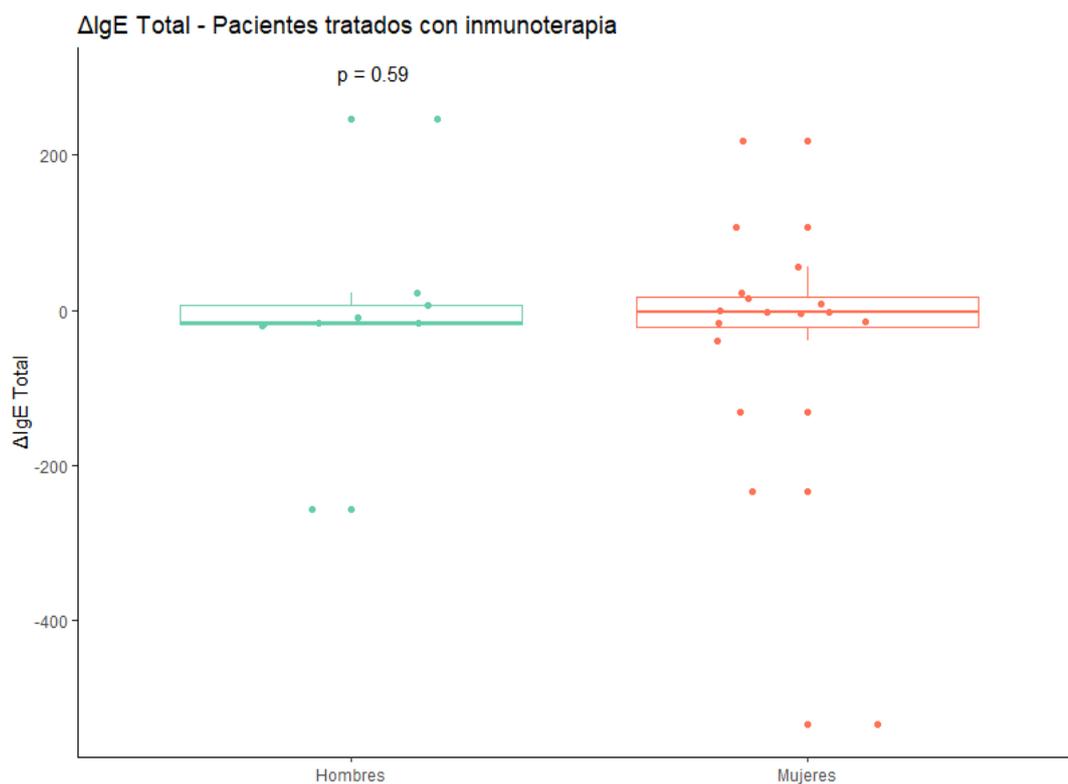


Figura 29. Comparación entre hombres y mujeres de las diferencias de IgE total pre y post tratamiento.

- **Comparación IgE específica a Pru p 3 por sexos.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
<i>Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES</i>	-5.5 (12.3)	-0.9 (-4.3, -0.1)	-35.9, 5.8	0.846
<i>Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento MUJERES</i>	-3.6 (8.9)	-0.9 (-4.8, 0.3)	-30.0, 5.4	

Tabla 31. Comparación entre hombres y mujeres de las diferencias de IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento. ¹ prueba U de Mann-Whitney

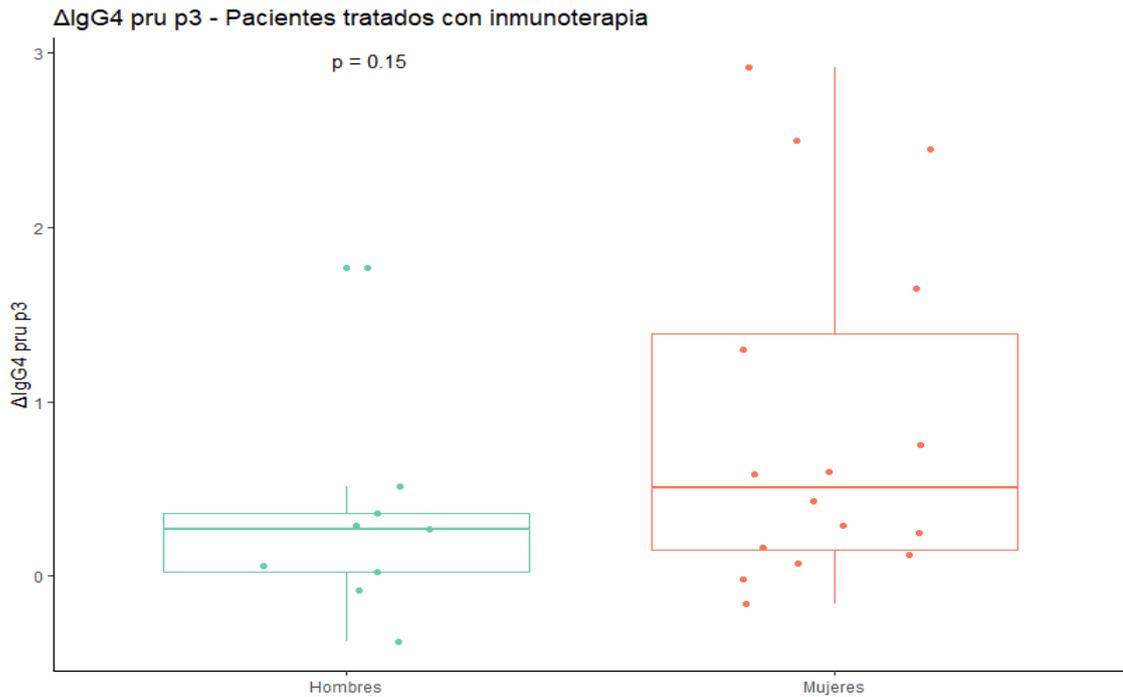


Figura 31. Comparación entre hombres y mujeres de las diferencias de IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento.

4.2.2 Variables clínicas.

4.2.2.1 Anafilaxia.

Se ha querido comprobar si los pacientes que sufren anafilaxia frente a los que sufren solamente urticaria/angioedema, se encuentran en un rango de edad concreto o si existe una predisposición según el sexo, no encontrándose ninguna diferencia estadísticamente significativa, según muestran las siguientes tablas (tabla 33-36) y figuras (figura 32,33)

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Edad sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	38.8 (12.7)	41.5 (28.3, 48.8)	20.0, 61.0	0.223
Edad sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	31.9 (11.9)	26.0 (23.0, 40.5)	20.0, 50.0	

Tabla 33. Anafilaxia según edad en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (independiente)

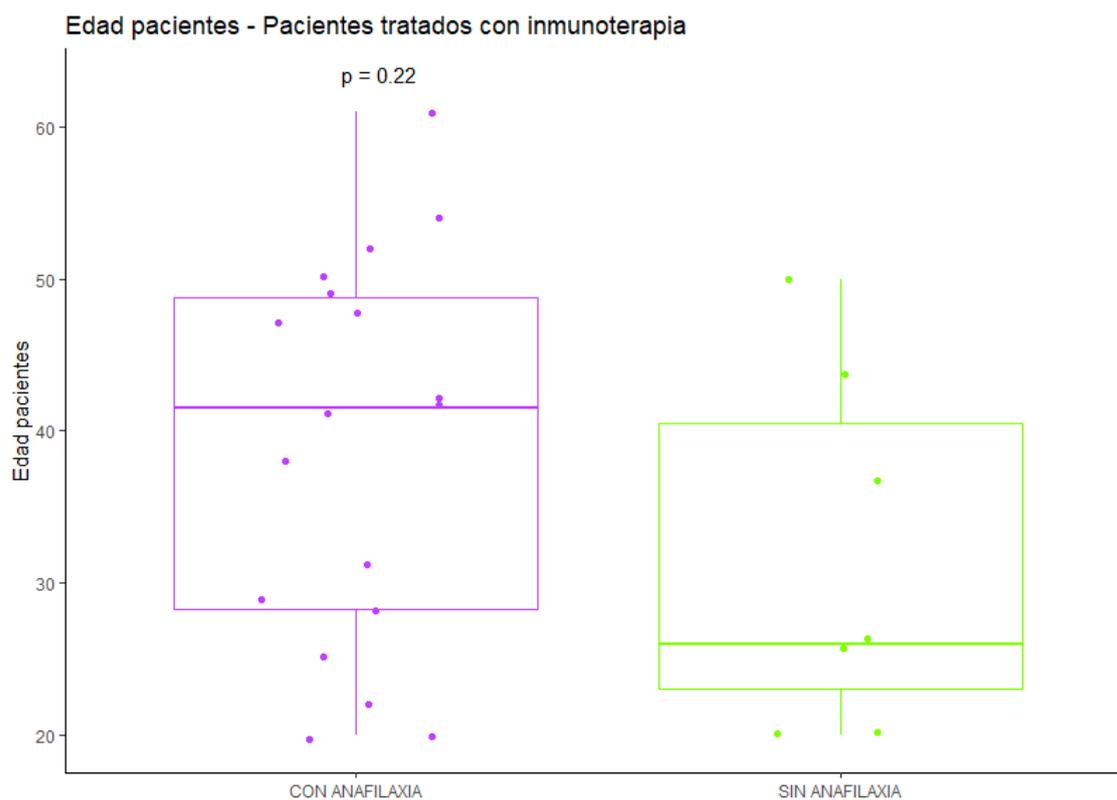


Figura 32. Anafilaxia según edad en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Edad sujetos con ANAFILAXIA (CONTROLES)	38.2 (12.1)	39.0 (30.0, 44.5)	18.0, 62.0	0.861
Edad sujetos SIN ANAFILAXIA (CONTROLES)	40.7 (21.1)	30.0 (28.5, 47.5)	27.0, 65.0	

Tabla 34. Anafilaxia según edad en el grupo control. ¹ prueba de T de Student (independiente)

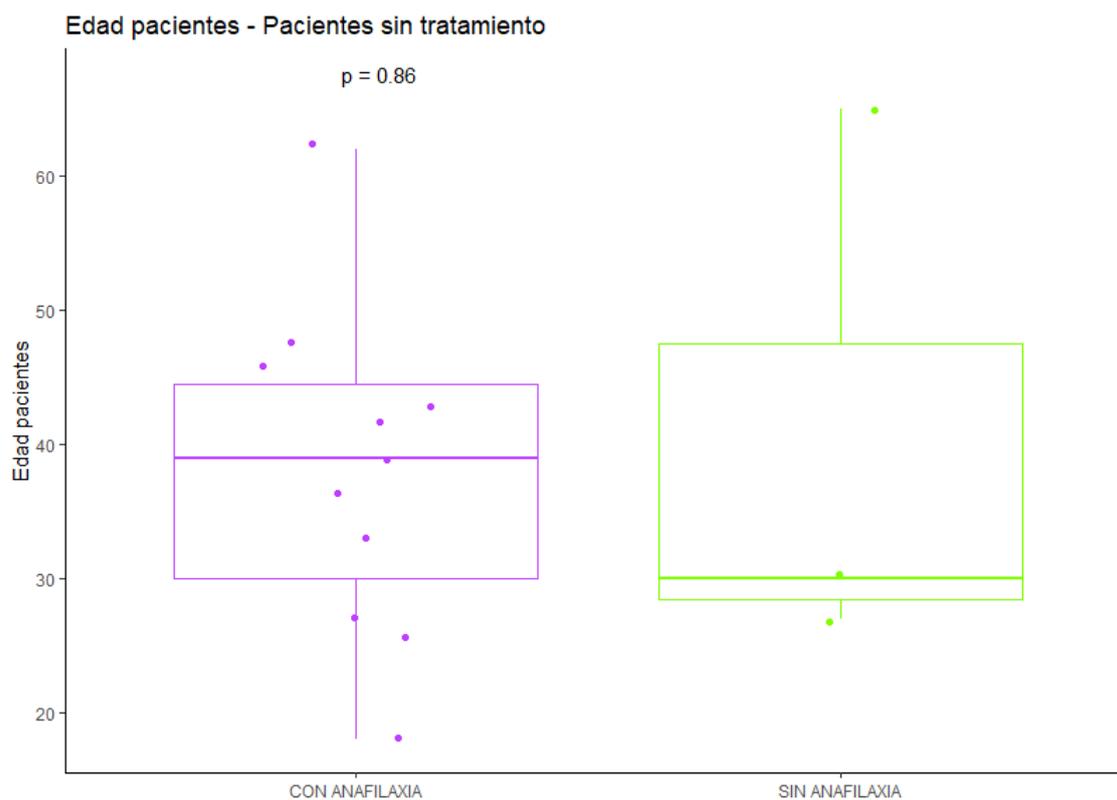


Figura 33. Anafilaxia según edad en el grupo control.

	Hombres (n)	Mujeres (n)	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	5	13	0.205
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	4	3	

Tabla 35. Anafilaxia según sexo en el grupo activo. ¹ prueba exacta de Fisher

	Hombres (n)	Mujeres (n)	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CONTROLES)	2	9	0.176
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CONTROLES)	2	1	

Tabla 36. Anafilaxia según sexo en el grupo control. ¹ prueba exacta de Fisher

También se ha querido comprobar si los valores analíticos de IgE total, IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru p 3 al inicio del tratamiento y la diferencia de estos valores tras el tratamiento (solamente en el grupo activo) presentan cierta relación con la clínica de anafilaxia, para poder así valorar si los pacientes con unos valores más elevados al inicio o aquellos que presentan una disminución menor de los valores tras el tratamiento son aquellos pacientes con clínica más grave, no encontrándose tampoco ninguna diferencia estadísticamente significativa. Se muestran los resultados en las siguientes tablas (tabla 37-42) y figuras (figura 34-39).

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE total pre tratamiento ANAFILAXIA	192.8 (243.7)	134.0 (60.0, 157.8)	12.5, 925.0	0.220
IgE total pre tratamiento SIN ANAFILAXIA	248.8 (151.6)	305.0 (142.0, 350.0)	13.3, 438.0	

Tabla 37. Anafilaxia según IgE total inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

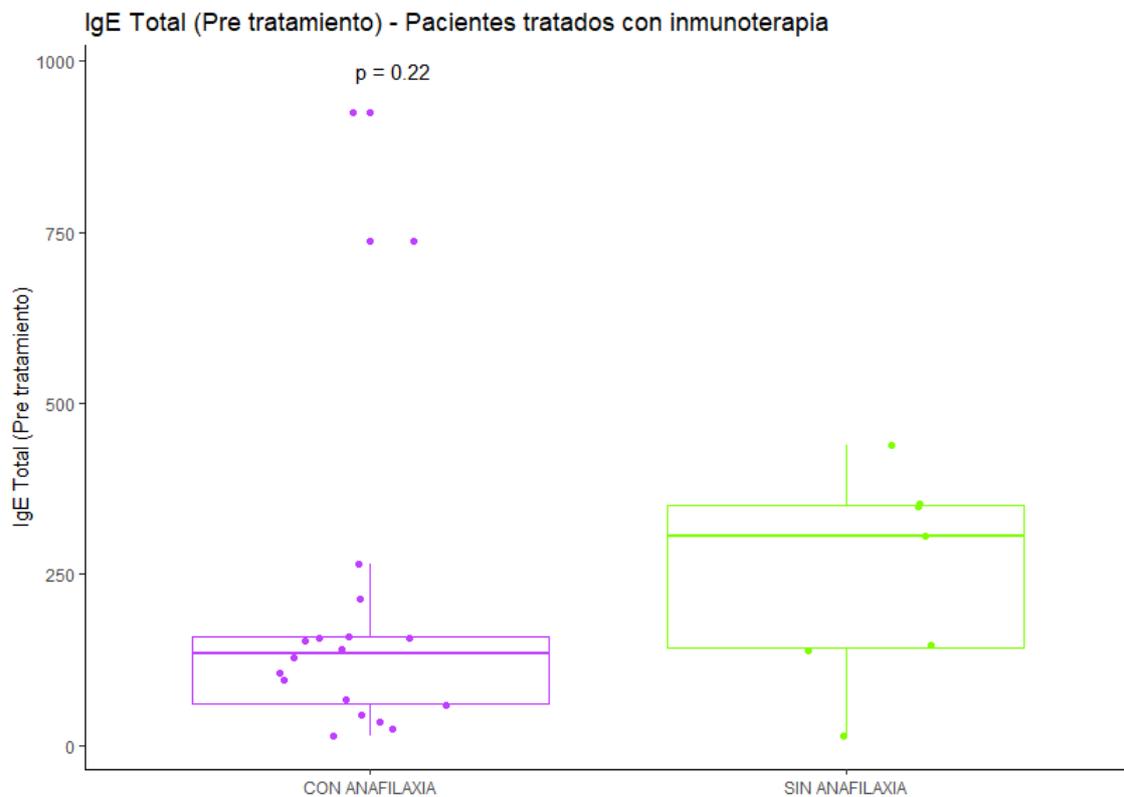


Figura 34. Anafilaxia según IgE total inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento ANAFILAXIA	-18.8 (166.6)	-2.5 (-16.1, 20.4)	-534.0, 246.0	0.333
Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento SIN ANAFILAXIA	-39.3 (100.2)	-16.0 (-30.1, 1.3)	-256.4, 55.0	

Tabla 38. Anafilaxia según diferencia IgE total pre y post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba U de Mann-Whitney

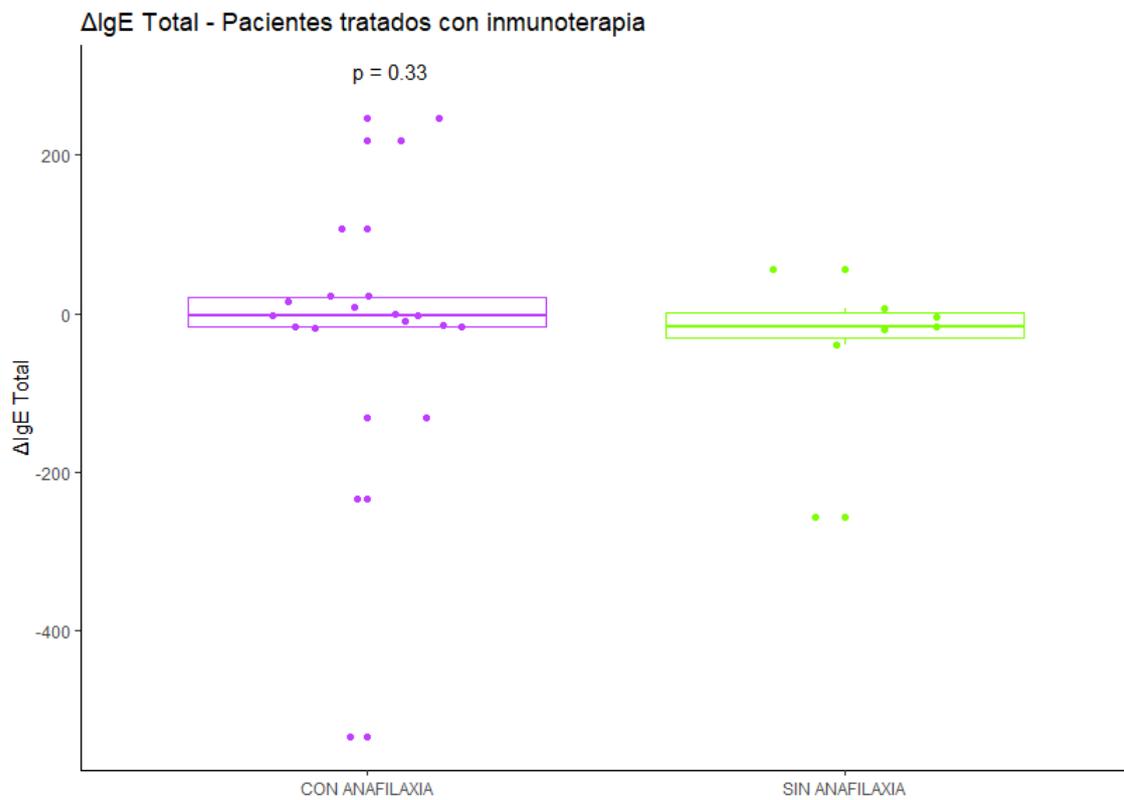


Figura 35. Anafilaxia según diferencia IgE total pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 pre tratamiento ANAFILAXIA	8.3 (9.8)	6.0 (1.3, 10.3)	0.0, 36.2	1
IgE pru p3 pre tratamiento SIN ANAFILAXIA	14.2 (20.3)	4.0 (1.6, 21.7)	0.0, 48.8	

Tabla 39. Anafilaxia según IgE específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

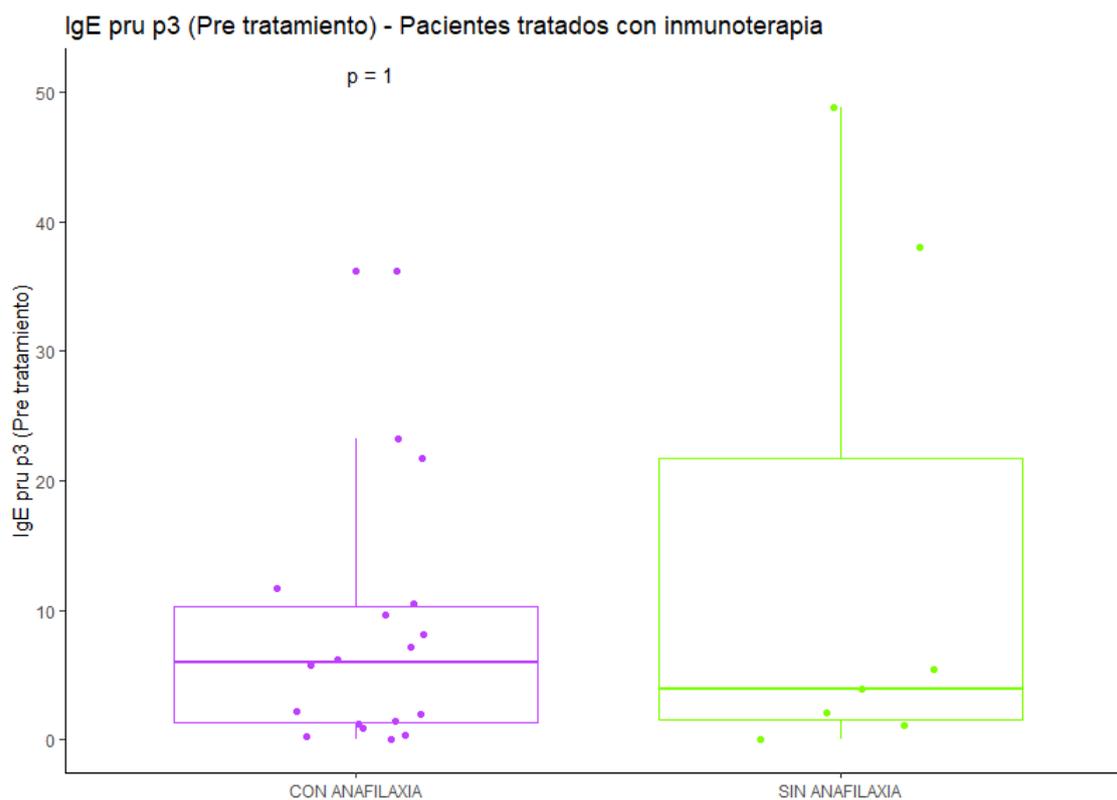


Figura 36. Anafilaxia según IgE específica a Pru p 3 al inicio en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento ANAFILAXIA	-3.1 (8.7)	-0.7 (-4.7, 0.4)	-30.0, 5.8	0.495
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento SIN ANAFILAXIA	-7.4 (13.3)	-1.3 (-7.2, -0.2)	-35.9, 0.3	

Tabla 40. Anafilaxia según diferencia IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

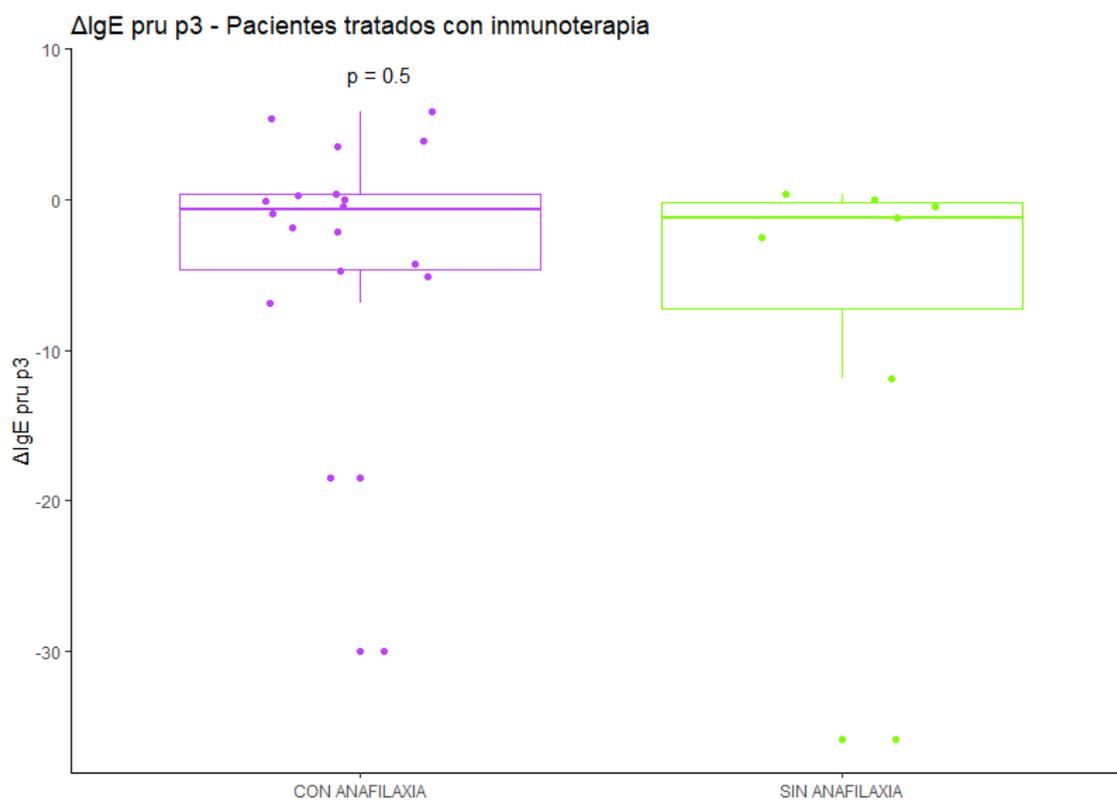


Figura 37. Anafilaxia según diferencia IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4 pre tratamiento ANAFILAXIA	0.3 (0.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.0, 1.5	0.736
IgG4 pre tratamiento SIN ANAFILAXIA	0.5 (0.7)	0.1 (0.1, 0.5)	0.0, 2.1	

Tabla 41. Anafilaxia según IgG4 específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

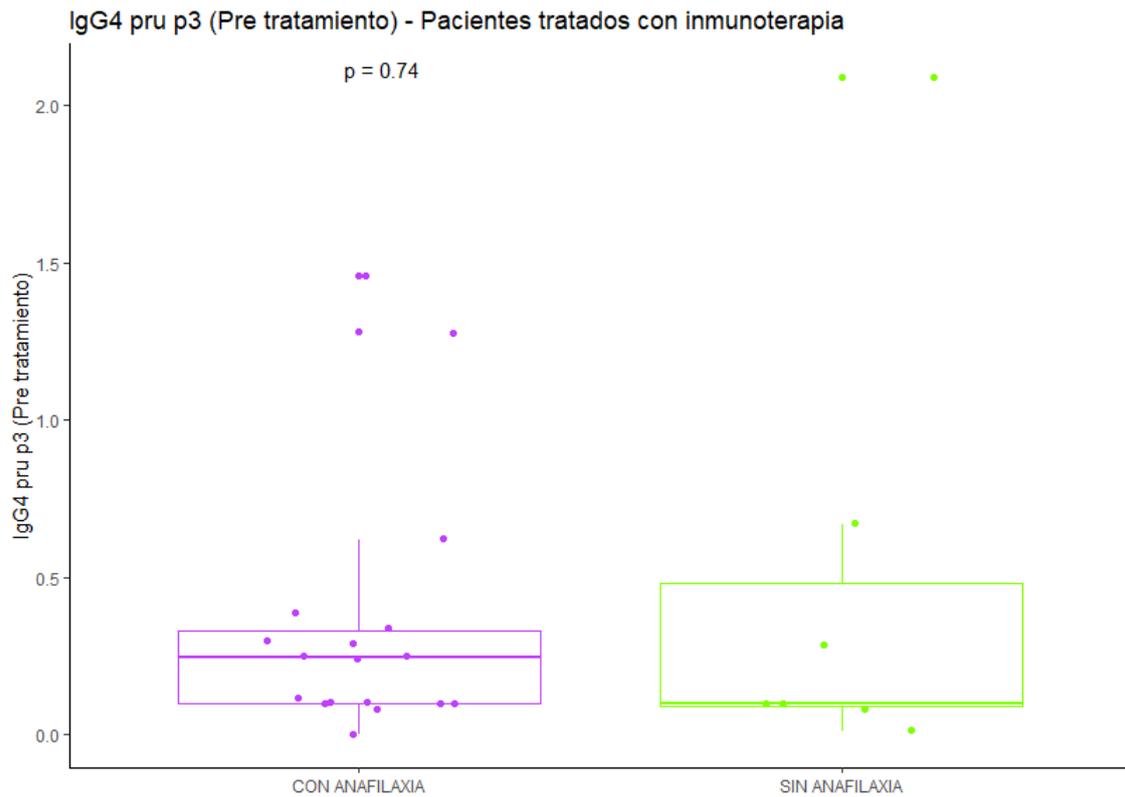


Figura 38. Anafilaxia según IgG4 específica de Pru p 3 inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento ANAFILAXIA	0.6 (0.9)	0.3 (0.0, 0.7)	-0.4, 2.9	0.326
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento SIN ANAFILAXIA	0.9 (0.9)	0.5 (0.3, 1.2)	0.1, 2.5	

Tabla 42. Anafilaxia según diferencia IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

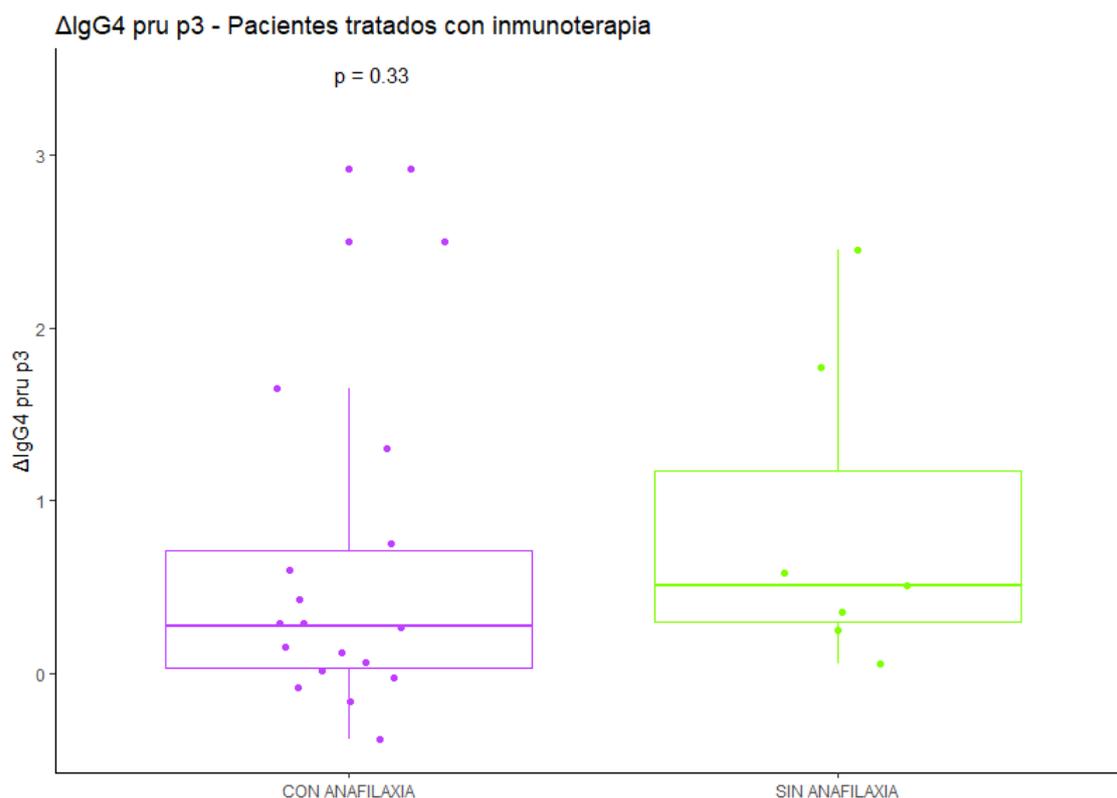


Figura 39. Anafilaxia según diferencia IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo.

4.2.2.2 Clínica respiratoria.

De la misma manera, se ha querido comprobar si los pacientes que sufren asma y rinitis o solamente rinitis, concomitante a su alergia alimentaria, frente a los que no sufren ninguna clínica respiratoria, se encuentran en un rango de edad concreto o si existe una predisposición según el sexo; no encontrándose tampoco ninguna diferencia estadísticamente significativa. Se muestran los resultados en las siguientes tablas (tabla 43-50) y figuras (figura 40-43).

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Edad sujetos con ASMA/RINITIS (CASOS)	37.0 (13.2)	42.0 (25.5, 48.0)	20.0, 50.0	0.978
Edad sujetos SIN ASMA/RINITIS (CASOS)	36.8 (12.8)	37.5 (26.0, 47.0)	20.0, 61.0	

Tabla 43. Asma/rinitis según edad en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (independiente)

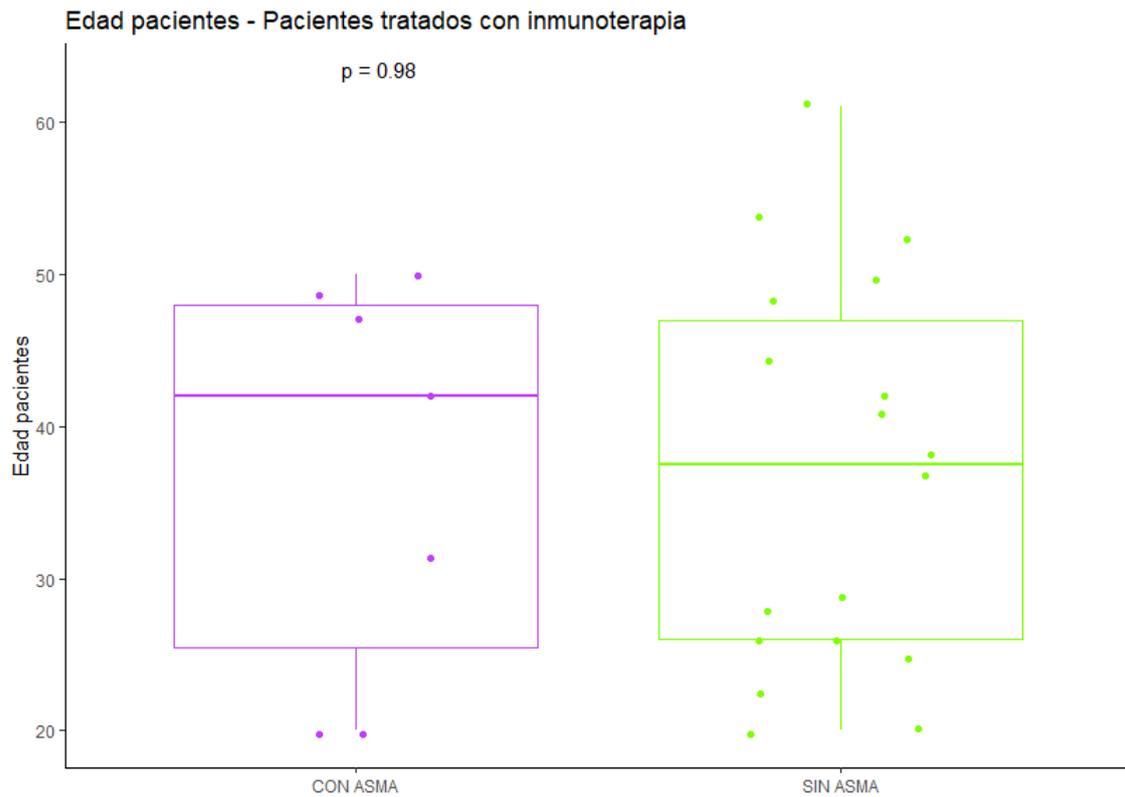


Figura 40. Asma/rinitis según edad en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Edad sujetos con ASMA/RINITIS (CONTROLES)	33.0 (-)	33.0 (33.0, 33.0)	33.0, 33.0	0.804
Edad sujetos SIN ASMA/RINITIS (CONTROLES)	39.2 (14.0)	39.0 (27.0, 46.0)	18.0, 65.0	

Tabla 44. Asma/rinitis según edad en el grupo control. ¹ prueba U de Mann-Whitney

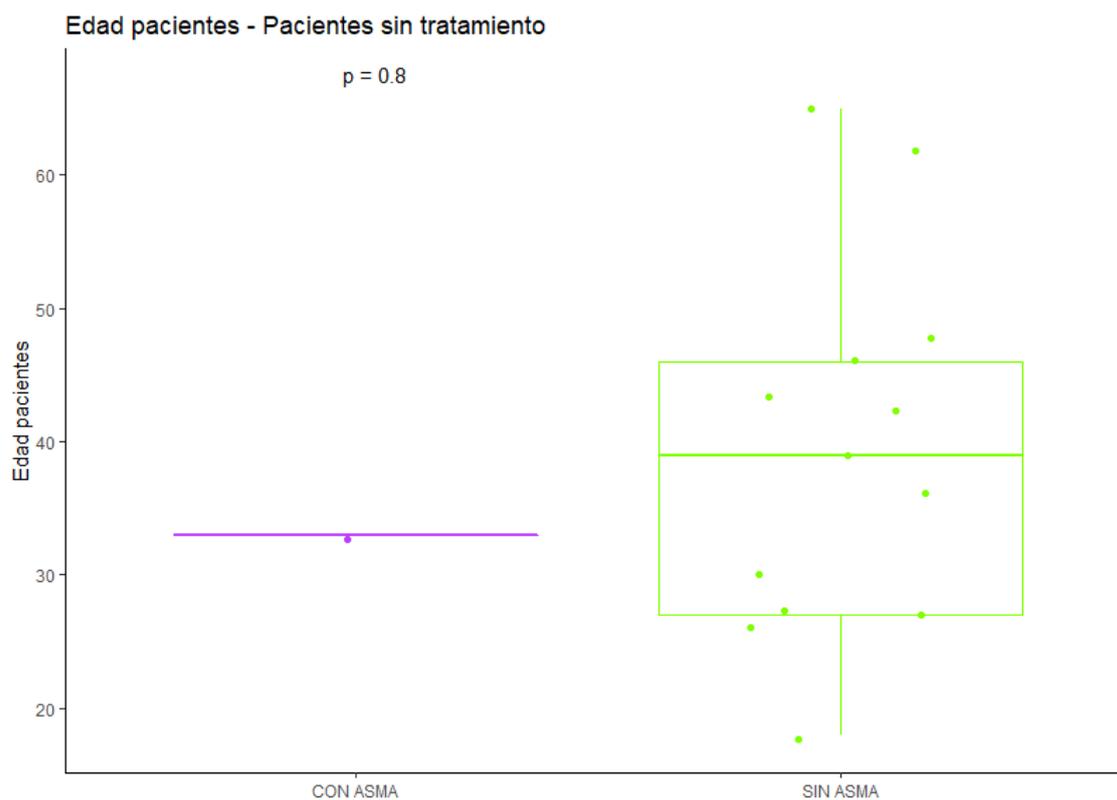


Figura 41. Asma/rinitis según edad en el grupo control.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Edad sujetos con RINITIS (CASOS)	38.9 (13.0)	42.0 (26.0, 50.0)	20.0, 61.0	0.227
Edad sujetos SIN RINITIS (CASOS)	32.5 (11.4)	32.5 (21.5, 41.8)	20.0, 48.0	

Tabla 45. Rinitis según edad en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (independiente)

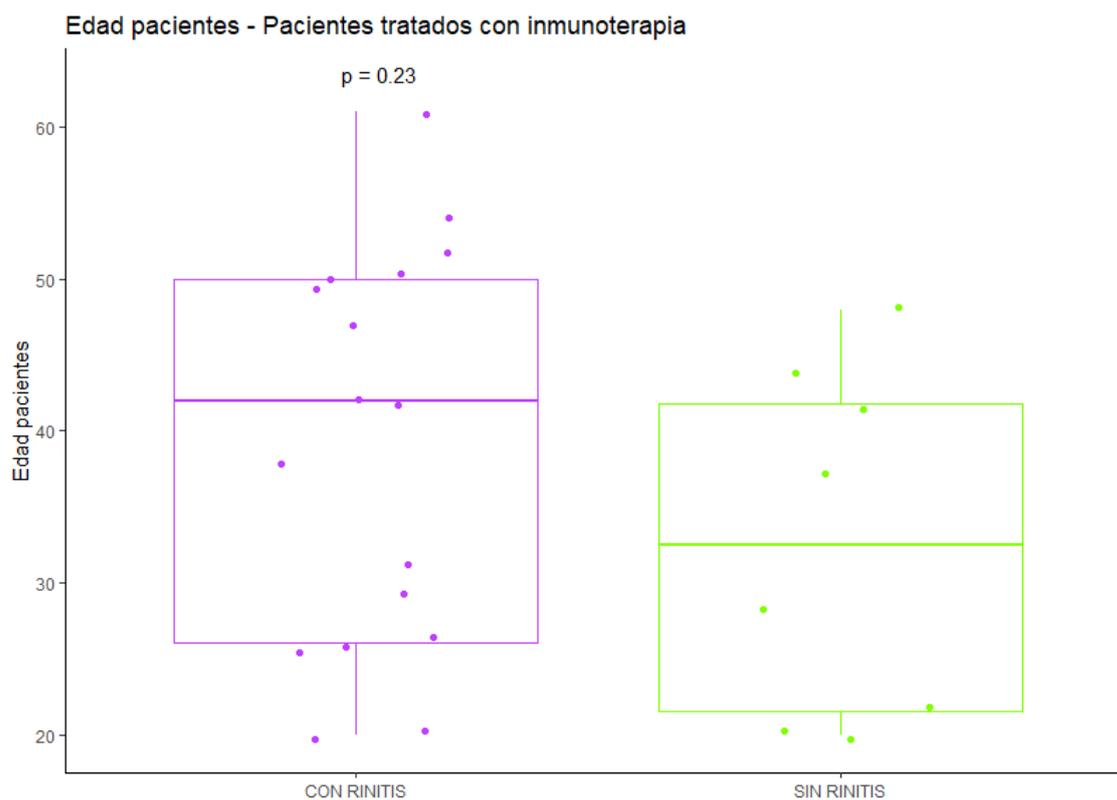


Figura 42. Rinitis según edad en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Edad sujetos con RINITIS (CONTROLES)	31.8 (8.9)	33.0 (30.0, 36.0)	18.0, 42.0	0.113
Edad sujetos SIN RINITIS (CONTROLES)	42.6 (14.6)	43.0 (27.0, 48.0)	26.0, 65.0	

Tabla 46. Rinitis según edad en el grupo control. ¹ prueba de T de Student (independiente)

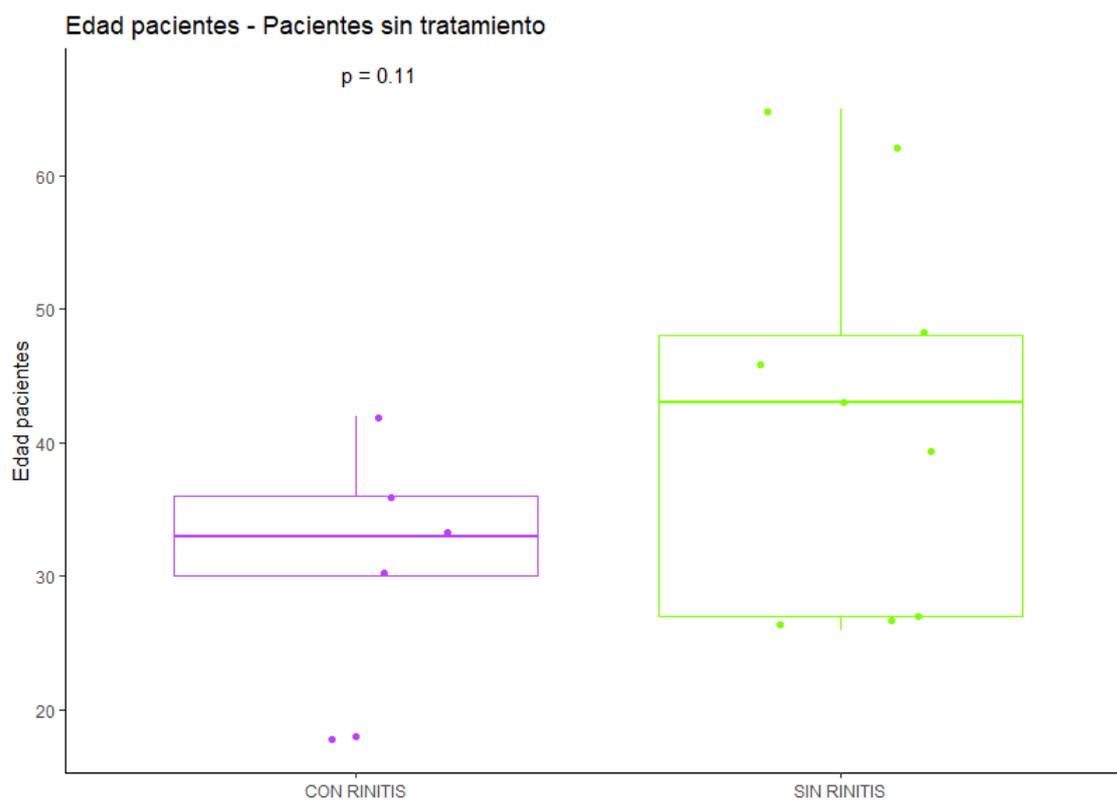


Figura 43. Rinitis según edad en el grupo control.

	Hombres (n)	Mujeres (n)	p. valor ¹
Sujetos con ASMA/RINITIS (CASOS)	2	5	1
Sujetos SIN ASMA/RINITIS (CASOS)	7	11	

Tabla 47. Asma/rinitis según sexo en el grupo activo. ¹ prueba exacta de Fisher

	Hombres (n)	Mujeres (n)	p. valor ¹
Sujetos con ASMA/RINITIS (CONTROLES)	0	1	1
Sujetos SIN ASMA/RINITIS (CONTROLES)	4	9	

Tabla 48. Asma/rinitis según sexo en el grupo control. ¹ prueba exacta de Fisher

	Hombres (n)	Mujeres (n)	p. valor ¹
Sujetos con RINITIS (CASOS)	5	12	0.394
Sujetos SIN RINITIS (CASOS)	4	4	

Tabla 49. Rinitis según sexo en el grupo activo. ¹ prueba exacta de Fisher

	Hombres (n)	Mujeres (n)	p. valor ¹
Sujetos con RINITIS (CONTROLES)	1	4	1
Sujetos SIN RINITIS (CONTROLES)	3	6	

Tabla 50. Rinitis según sexo en el grupo control. ¹ prueba exacta de Fisher

También se ha querido comprobar si los valores analíticos de IgE total, IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru p 3 al inicio del tratamiento y la diferencia de estos valores tras el tratamiento presentan cierta relación con la clínica respiratoria, para poder así valorar si los pacientes que presentan de manera concomitante alergia respiratoria y alimentaria, presentan valores más elevados al inicio o aquellos que presentan una disminución menor de los valores tras el tratamiento son aquellos pacientes con clínica respiratoria más grave, no encontrándose tampoco ninguna diferencia estadísticamente significativa, como se muestra en las siguientes tablas (51-62) y figuras (44-55).

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE total pre tratamiento ASMA/RINITIS	137.9 (86.7)	147.0 (81.0, 184.5)	23.3, 264.0	0.657
IgE total pre tratamiento SIN ASMA/RINITIS	235.9 (251.3)	146.0 (70.0, 337.3)	12.5, 925.0	

Tabla 51. Asma/rinitis según IgE total inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

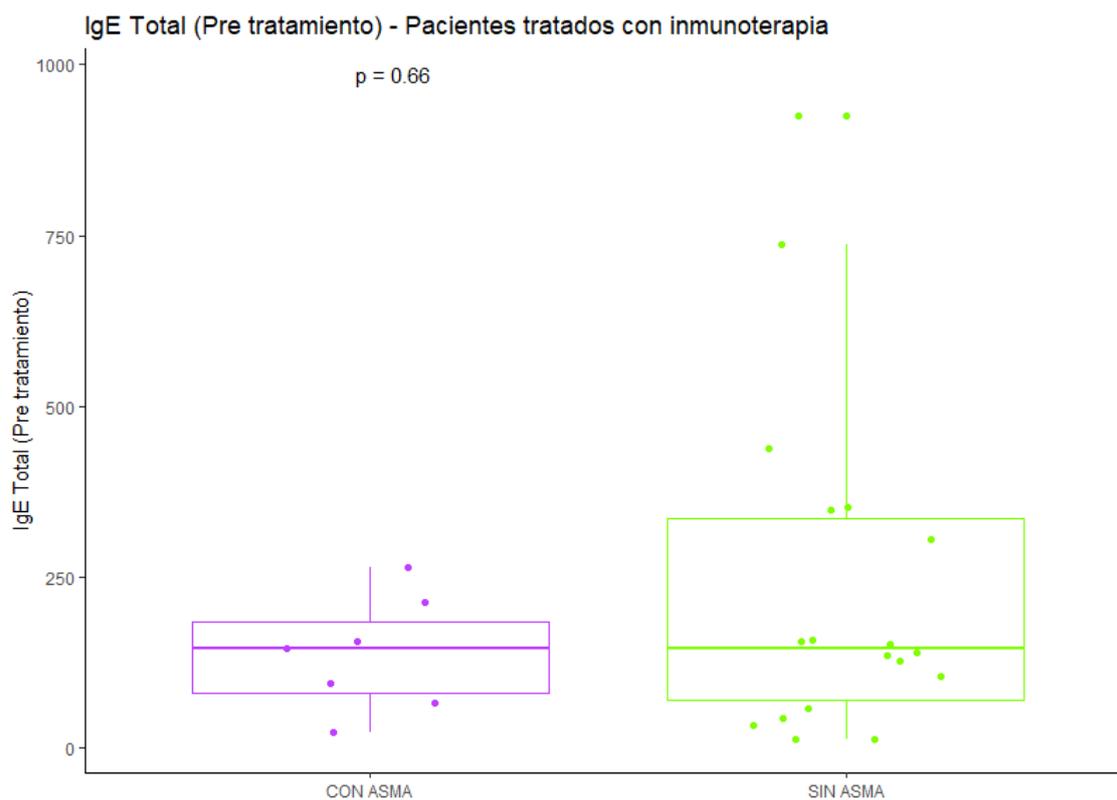


Figura 44. Asma/rinitis según IgE total inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento ASMA/RINITIS	-25.2 (94.5)	-3.0 (-12.7, 14.8)	-232.7, 55.0	0.650
Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento SIN ASMA/RINITIS	-24.3 (168.2)	-9.2 (-20.5, 13.4)	-534.0, 246.0	

Tabla 52. Asma/rinitis según diferencia IgE total pre y post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba U de Mann-Whitney

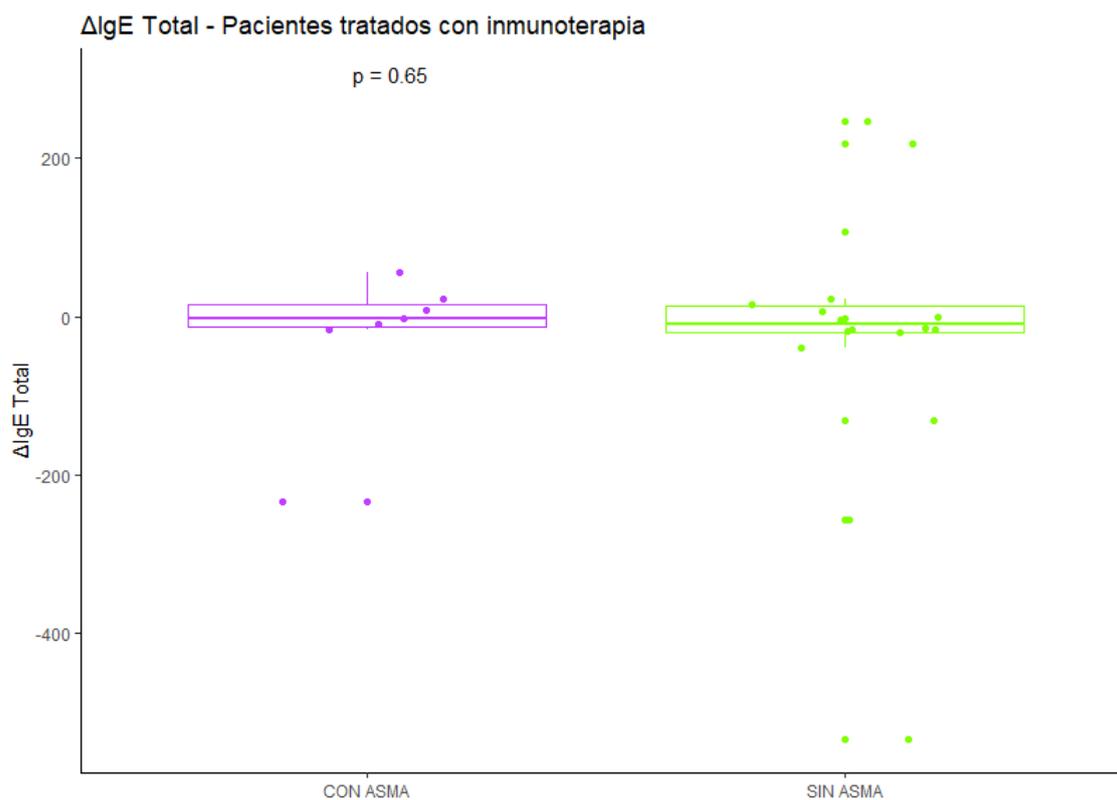


Figura 45. Asma/rinitis según diferencia IgE total pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 pre tratamiento ASMA	6.4 (7.6)	6.2 (0.7, 7.7)	0.0, 21.7	0.534
IgE pru p3 pre tratamiento SIN ASMA	11.3 (15.0)	4.7 (1.6, 11.4)	0.0, 48.8	

Tabla 53. Asma/rinitis según IgE específica Pru p 3 inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

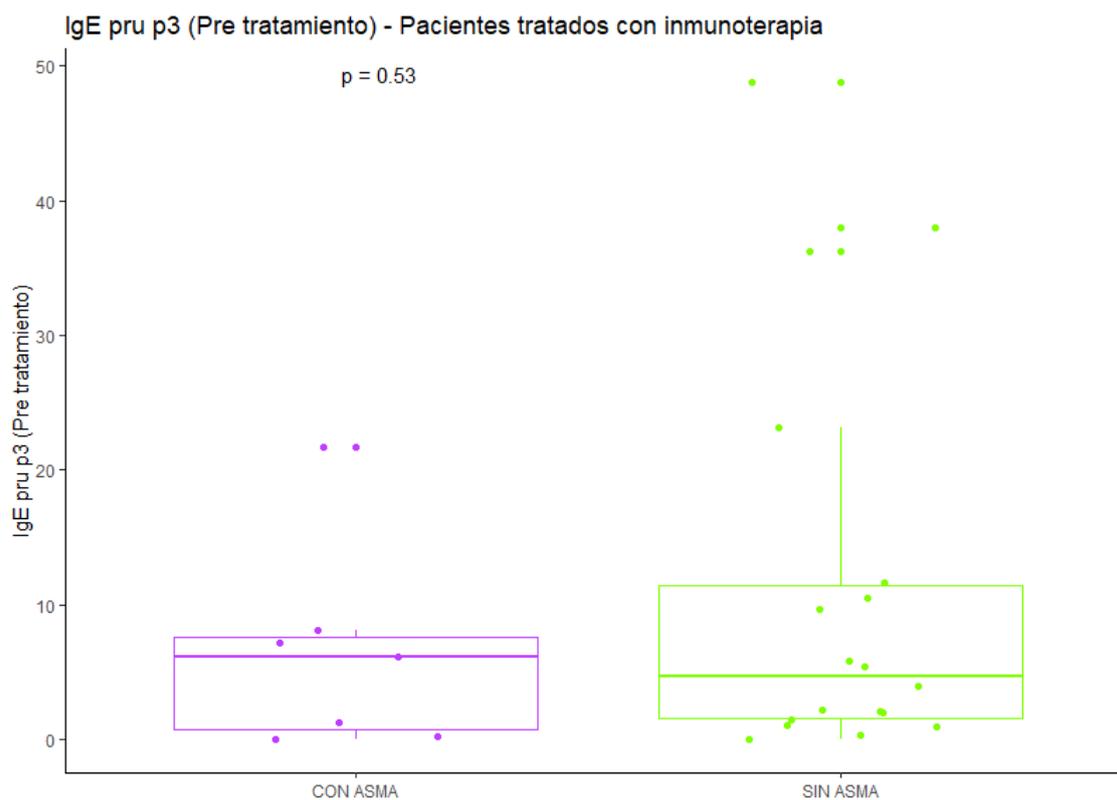


Figura 46. Asma/rinitis según IgE específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento ASMA/RINITIS	-2.1 (3.7)	-2.2 (-4.7, -0.1)	-6.9, 3.9	0.790
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento SIN ASMA/RINITIS	-5.2 (11.6)	-0.7 (-4.2, 0.3)	-35.9, 5.8	

Tabla 54. Asma/rinitis según diferencia IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

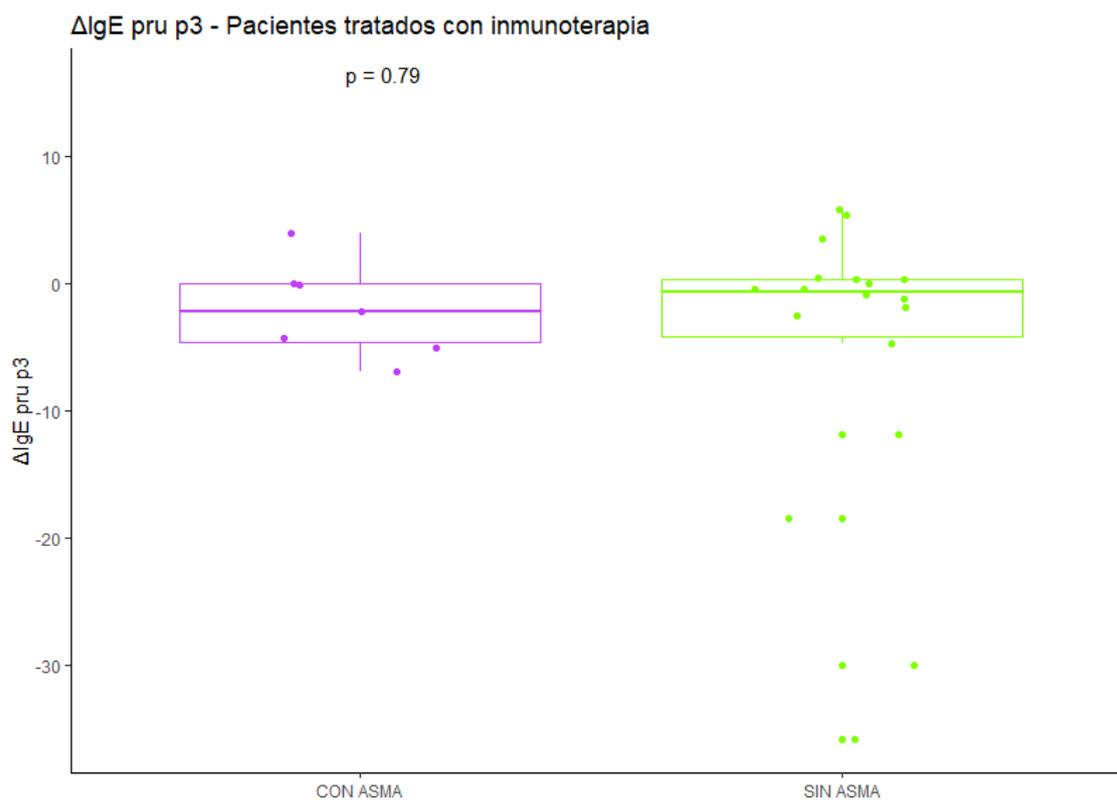


Figura 47. Asma/rinitis según diferencia IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4 pre tratamiento ASMA/RINITIS	0.4 (0.5)	0.2 (0.1, 0.3)	0.0, 1.5	0.783
IgG4 pre tratamiento SIN ASMA/RINITIS	0.4 (0.5)	0.2 (0.1, 0.4)	0.0, 2.1	

Tabla 55. Asma/rinitis según IgG4 específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

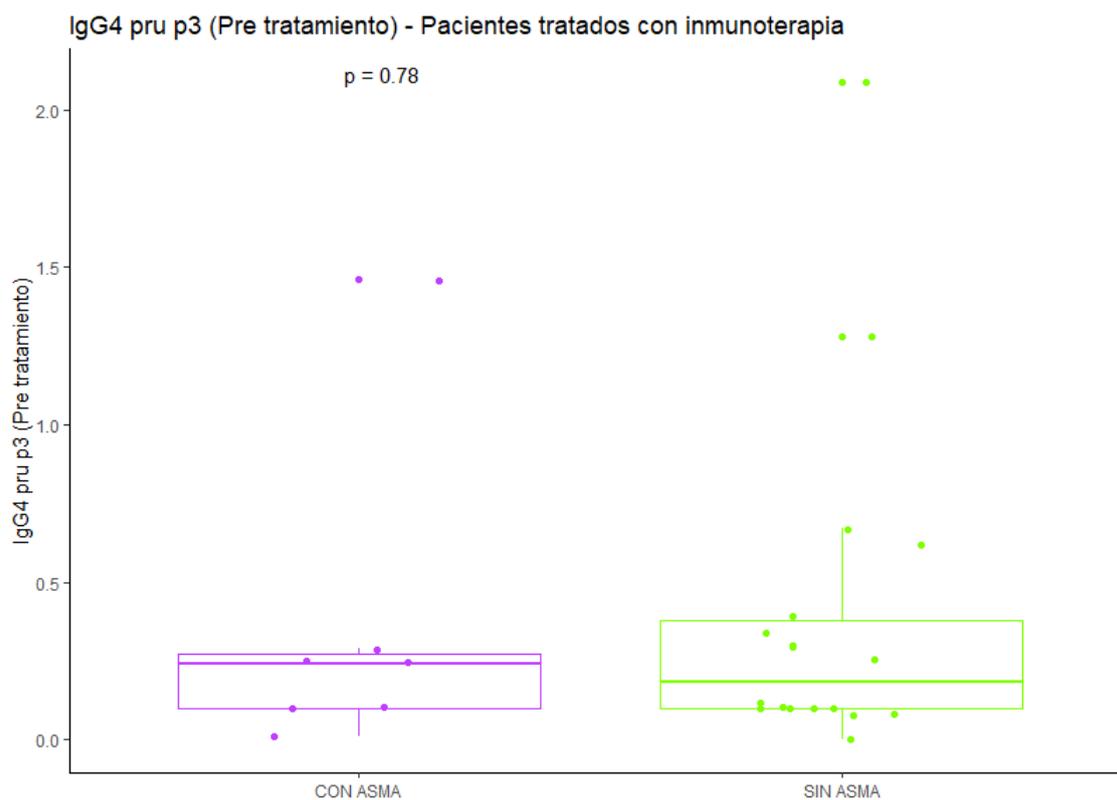


Figura 48. Asma/rinitis según IgG4 específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento ASMA/RINITIS	0.6 (1.2)	0.0 (-0.1, 1.0)	-0.4, 2.9	0.178
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento SIN ASMA/RINITIS	0.7 (0.8)	0.4 (0.2, 0.7)	-0.1, 2.5	

Tabla 56. Asma/rinitis según diferencia IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

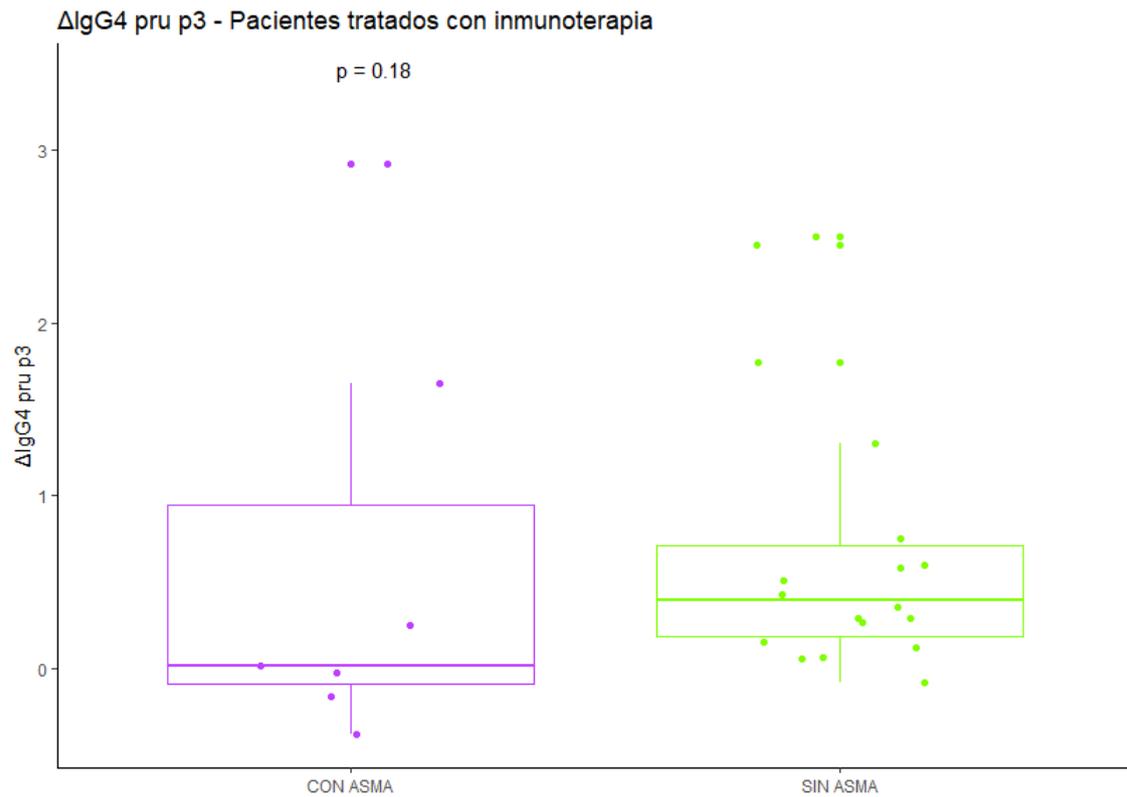


Figura 49. Asma/rinitis según diferencia IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE total pre tratamiento RINITIS	207.5 (213.8)	152.0 (106.0, 213.0)	12.5, 925.0	0.628
IgE total pre tratamiento SIN RINITIS	210.6 (248.5)	99.0 (41.6, 317.0)	13.3, 737.0	

Tabla 57. Rinitis según IgE total inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

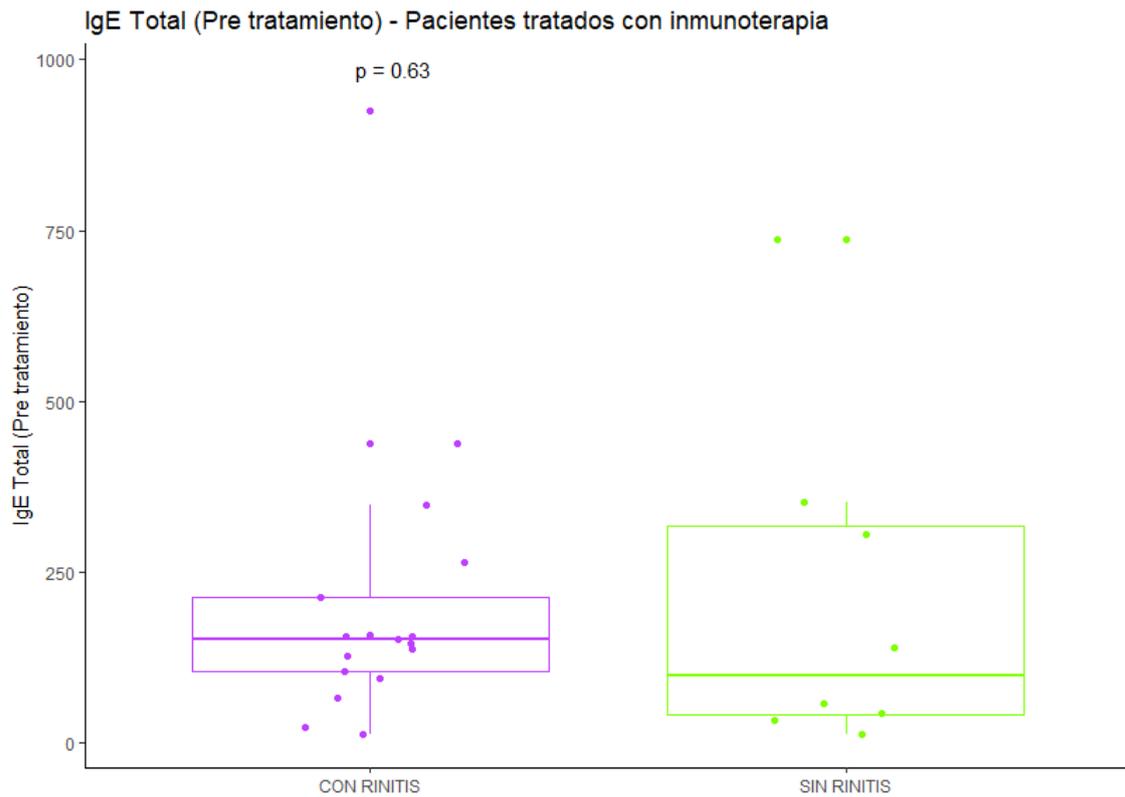


Figura 50. Rinitis según IgE total inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento RINITIS	6.4 (107.6)	-2.0 (-16.0, 22.0)	-232.7, 246.0	0.221
Diferencia IgE total pre tratamiento / post tratamiento SIN RINITIS	-90.4 (206.4)	-16.1 (-78.4, 0.8)	-534.0, 107.0	

Tabla 58. Rinitis según diferencia IgE total pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

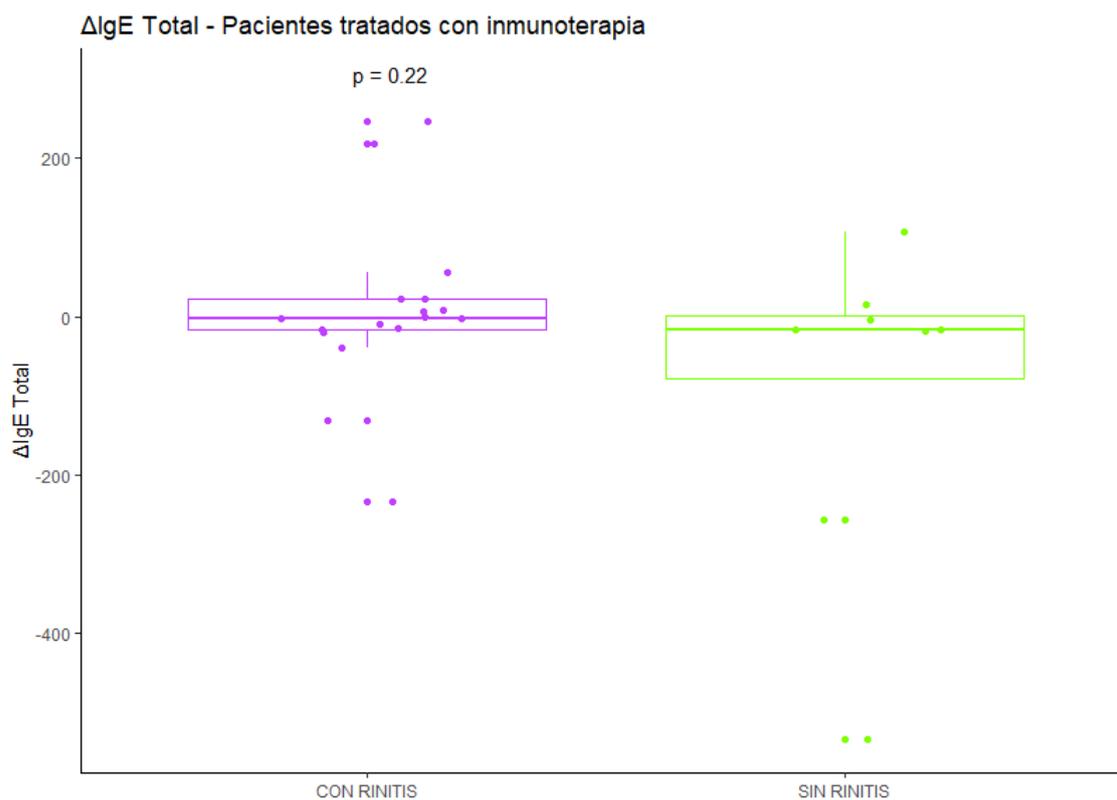


Tabla 51. Rinitis según diferencia IgE total pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgE pru p3 pre tratamiento RINITIS	9.5 (13.9)	4.0 (1.1, 10.5)	0.0, 48.8	0.475
IgE pru p3 pre tratamiento SIN RINITIS	10.9 (13.1)	5.6 (2.2, 13.1)	0.9, 38.0	

Tabla 59. Rinitis según IgE específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

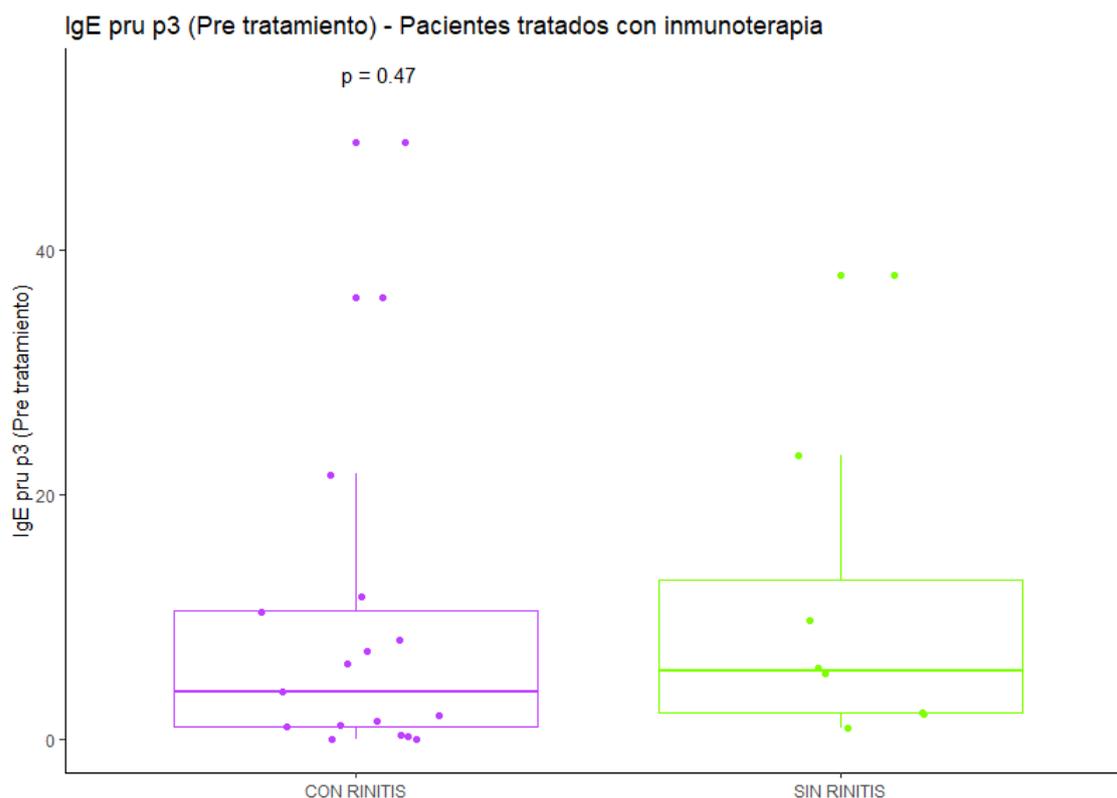


Figura 52. Rinitis según IgE específica a Pru p 3 inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento RINITIS	-3.2 (8.1)	-0.4 (-4.7, 0.3)	-30.0, 5.8	0.754
Diferencia IgE pru p3 pre tratamiento / post tratamiento SIN RINITIS	-6.6 (13.7)	-1.1 (-6.0, -0.3)	-35.9, 5.4	

Tabla 60. Rinitis según diferencia IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

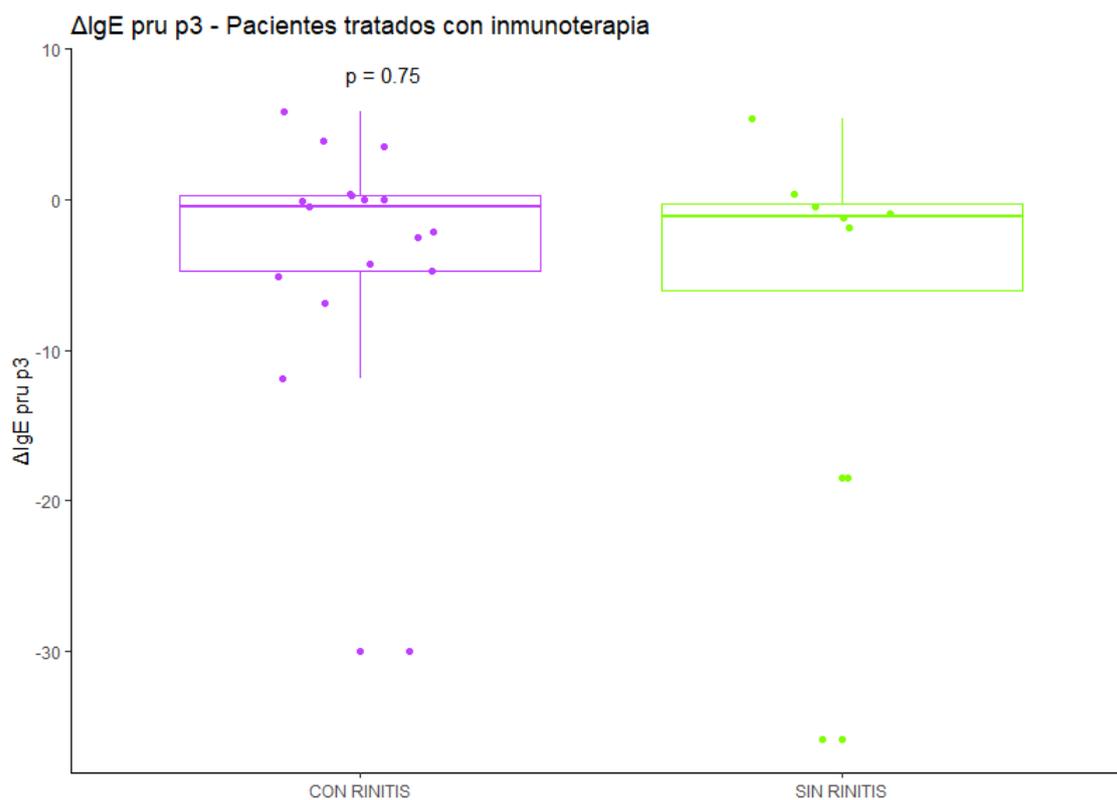


Figura 53. Rinitis según diferencia IgE específica a Pru p 3 pre y post tratamiento el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
IgG4 pre tratamiento RINITIS	0.4 (0.6)	0.1 (0.1, 0.4)	0.0, 2.1	0.426
IgG4 pre tratamiento SIN RINITIS	0.3 (0.2)	0.3 (0.1, 0.3)	0.1, 0.7	

Tabla 61. Rinitis según IgG4 inicial en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

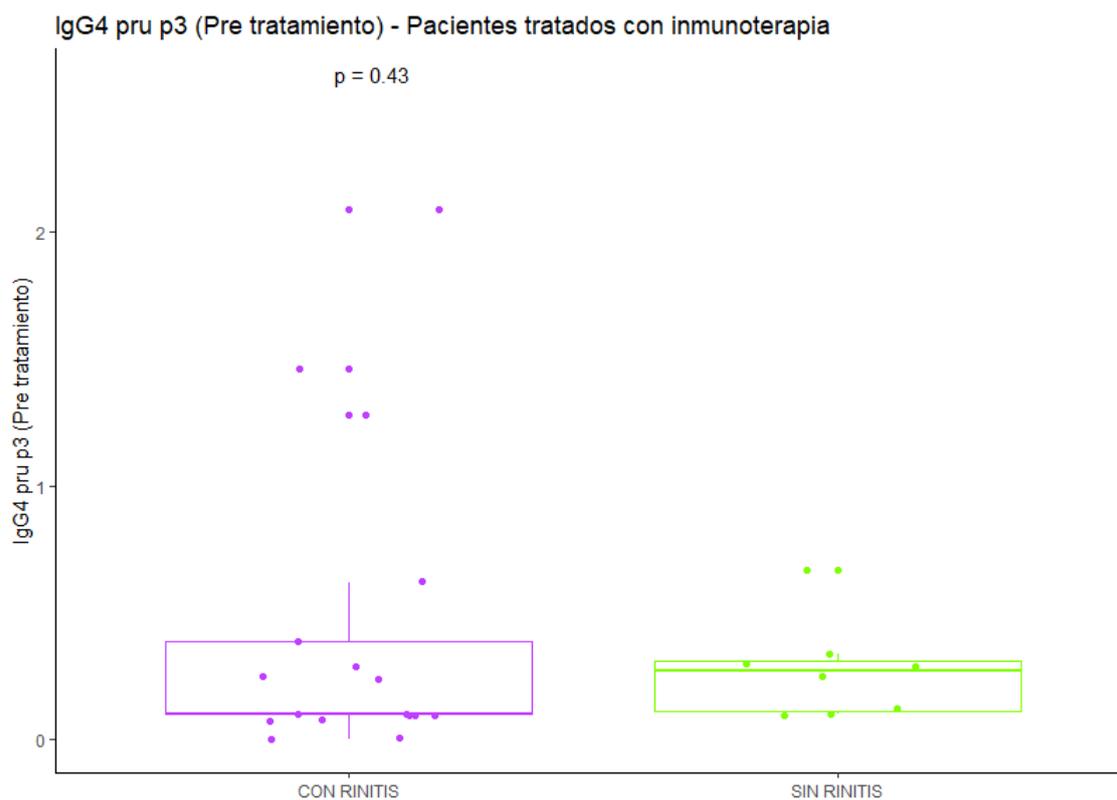


Figura 54. Rinitis según IgG4 inicial en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento RINITIS	0.6 (0.9)	0.3 (0.1, 0.8)	-0.4, 2.9	0.588
Diferencia IgG4 pre tratamiento / post tratamiento SIN RINITIS	0.8 (1.0)	0.4 (0.2, 1.0)	-0.1, 2.5	

Tabla 62. Rinitis según diferencia IgG4 específica a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

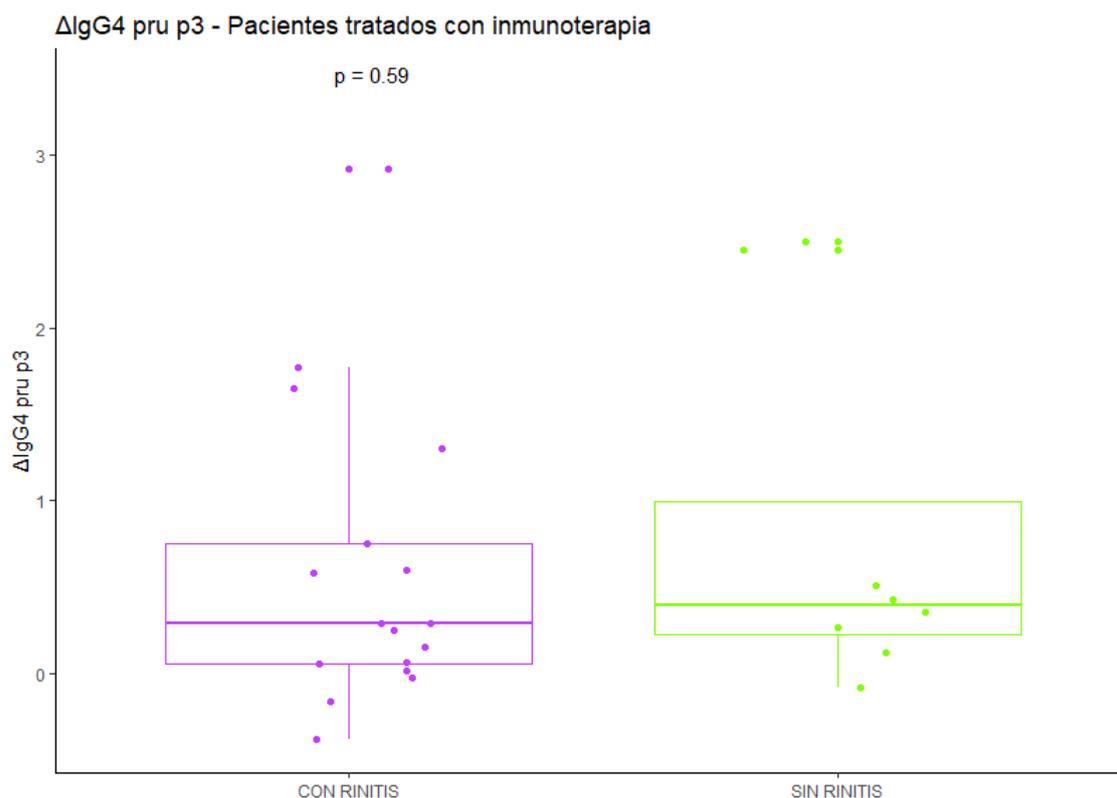


Figura 55. Rinitis según diferencia IgG4 específico a Pru p 3 pre y post tratamiento en el grupo activo.

4.2.2.3 Cofactores.

Otra de las variables analizadas en los pacientes del grupo activo ha sido la influencia de los cofactores en las reacciones de alergia alimentaria, para valorar si existe relación entre las reacciones más graves y los distintos cofactores (ejercicio y AINE). Se ha podido observar que los AINE sí que presentan una relación estadísticamente significativa con la anafilaxia frente a los pacientes que solo han tenido urticaria/angioedema, con un p-valor de 0.027 (Tabla 63). No se encuentran resultados estadísticamente significativos respecto al ejercicio (Tabla 64).

	AINE (n)	NO AINE (n)	p. valor¹
<i>Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)</i>	9	9	0.027
<i>Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)</i>	0	7	

Tabla 63. Relación entre AINE y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	Ejercicio (n)	NO Ejercicio (n)	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	3	15	0.299
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	3	4	

Tabla 64. Relación entre ejercicio y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

4.2.2.4 Alimentos relacionados con la clínica.

Se ha realizado un análisis multivariable para determinar si algún grupo de alimentos implicados en las reacciones de los pacientes del grupo activo (frutas, frutos secos, verduras, legumbres o cereales) tiene una relación estadísticamente significativa con la clínica de los pacientes. Respecto a la anafilaxia no se han encontrado diferencias significativas según los distintos grupos, como se observa en la tabla 65 y figura 56. En todos los casos, se observa que el intervalo de confianza al nivel 95% para su odds-ratio incluye el punto 1 entre sus valores centrales, por lo que es admisible que es igualmente probable que el paciente tenga anafilaxia frente a que no.

Variables	OR (95% IC)	B	95% IC	p. valor
Clínica Rosáceas	4.04 (0.13, 133.27)	1.39	-2.07, 4.89	0.381
Frutos Secos	8.75 (0.58, 258.68)	2.17	-0.55, 5.56	0.134
Verduras	0.79 (0.08, 5.94)	-0.23	-2.52, 1.78	0.826
Legumbres	0.92 (0.10, 10.99)	-0.08	-2.31, 2.40	0.942
Cereales	1.08 (0.09, 27.94)	0.07	-2.45, 3.33	0.957

Tabla 65. Modelo de regresión logística. Relación entre anafilaxia y alimentos.

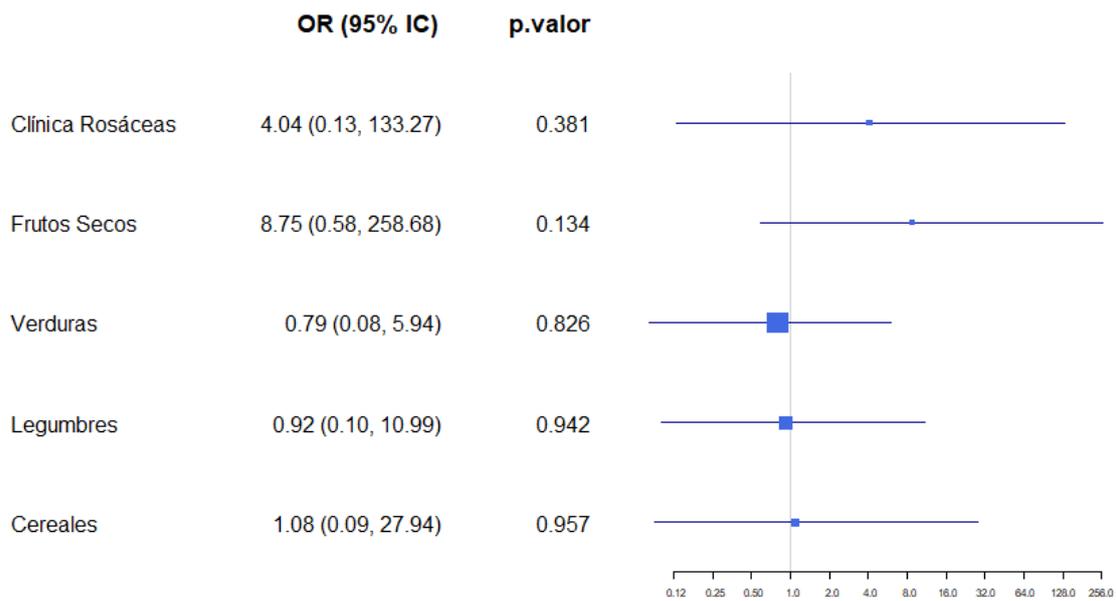


Figura 56. Diagrama de bosque. Relación entre anafilaxia y alimentos.

Respecto a la clínica respiratoria (asma y rinitis o solamente rinitis) concomitante con la clínica alimentaria, se encuentra una relación estadísticamente significativa para el grupo de las verduras y su relación con asma/rinitis, no encontrando ninguna relación con el resto de grupos de alimentos. En la mayoría de los casos, se observa que el intervalo de confianza al nivel 95% para su odds-ratio incluyen el punto 1 entre sus valores centrales, indicando que es admisible que es igualmente probable que el paciente tenga asma frente a que no. Sin embargo, no es así en el caso de las verduras, donde se observa que es más frecuente que los pacientes que tengan clínica alimentaria con verduras presenten también asma y rinitis concomitante con el síndrome LTP. (Tabla 66, 67)(Figura 57, 58)

Variables	OR (95% IC)	B	95% IC	p. valor
Clínica Rosáceas	0.17 (0.00, 7.52)	-1.75	-5.85, 2.02	0.335
Frutos Secos	0.37 (0.01, 12.87)	-0.99	-4.77, 2.56	0.554
Verduras	10.89 (1.10, 378.09)	2.39	0.09, 5.94	0.085
Legumbres	0.54 (0.03, 5.78)	-0.62	-3.37, 1.75	0.620
Cereales	0.63 (0.02, 9.98)	-0.46	-3.79, 2.30	0.745

Tabla 66. Modelo de regresión logística. Relación entre asma/rinitis y alimentos.

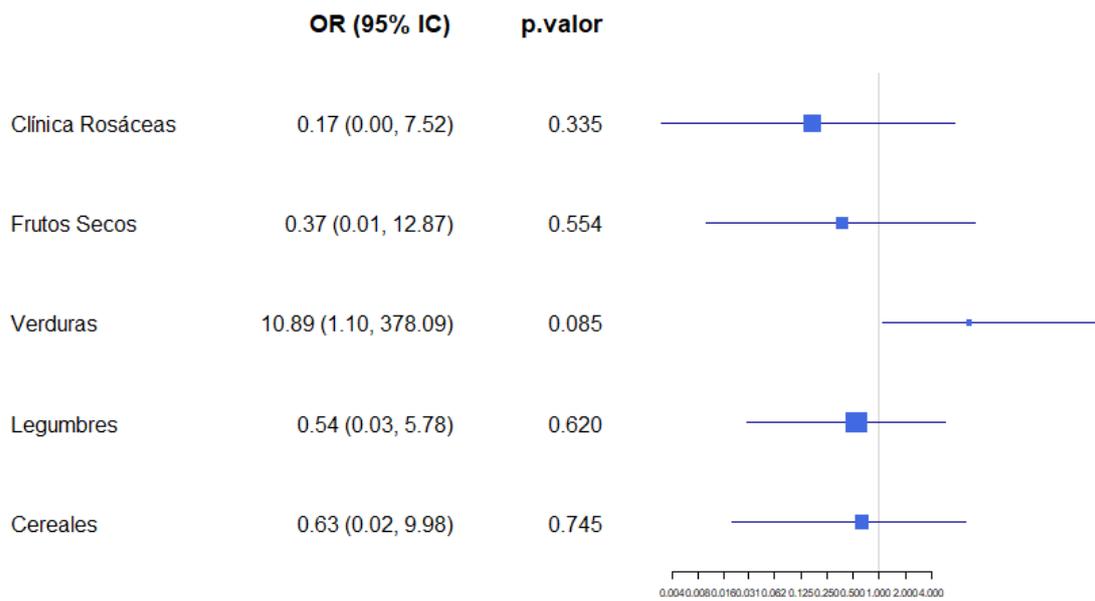


Figura 57. Diagrama de bosque. Relación entre asma/rinitis y alimentos.

Variabes	OR (95% IC)	B	95% IC	p. valor
Clínica Rosáceas	1.56 (0.05, 49.83)	0.45	-2.98, 3.91	0.775
Frutos Secos	0.85 (0.03, 14.25)	-0.16	-3.53, 2.66	0.912
Verduras	4.61 (0.71, 41.28)	1.53	-0.34, 3.72	0.126
Legumbres	0.42 (0.04, 3.44)	-0.88	-3.22, 1.24	0.421
Cereales	1.89 (0.16, 46.98)	0.64	-1.82, 3.85	0.632

Tabla 67. Modelo de regresión logística. Relación entre rinitis y alimentos.

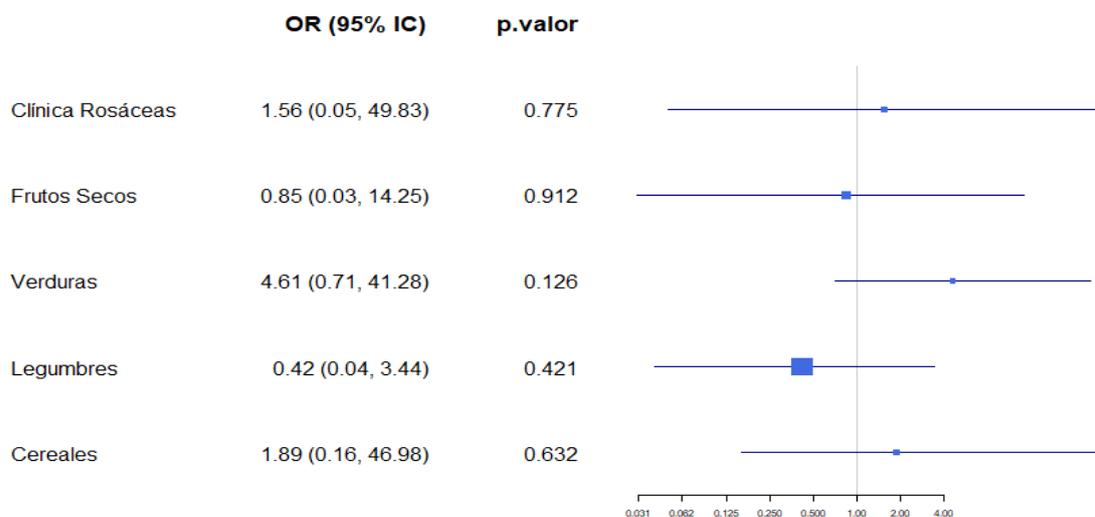


Figura 58. Diagrama de bosque. Relación entre rinitis y alimentos.

4.2.2.5 Pólenes relacionados con la clínica.

Se ha querido comprobar si la sensibilización a determinados pólenes con alérgenos LTP tiene relación con la clínica alimentaria de los pacientes (grupo activo), no encontrándose resultados significativos, como se observa en las siguientes tablas (Tabla 68-74). En el grupo de las chenopodiaceas (chenopodium y salsola) no hay descritos alérgenos LTP pero se ha incluido en el análisis por el elevado porcentaje de pacientes de la muestra sensibilizados a este grupo de pólenes.

	Prick positivo (n)	Pólenes	Prick negativo (n)	Pólenes	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	18		0		0.280
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	6		1		

Tabla 68. Relación entre sensibilización a pólenes y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	Prick positivo (n)	Artemisa	Prick negativo (n)	Artemisa	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	12		6		0.178
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	2		5		

Tabla 69. Relación entre sensibilización a artemisa y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	Prick Olivo positivo (n)	Prick negativo (n)	Olivo	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	9	9		1
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	4	3		

Tabla 70. Relación entre sensibilización a olivo y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	Prick Parietaria positivo (n)	Prick negativo (n)	Parietaria	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	5	13		0.274
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	0	7		

Tabla 71. Relación entre sensibilización a parietaria y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	Prick Plátano de sombra positivo (n)	Prick Plátano de sombra negativo (n)	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	4	14	0.355
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	3	4	

Tabla 72. Relación entre sensibilización a plátano de sombra y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	Prick positivo (n)	Ciprés Prick negativo (n)	Ciprés p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	2	16	1
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	1	6	

Tabla 73. Relación entre sensibilización a cipres y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

	PrickChenopodiaceas positivo (n)	PrickChenopodiaceas negativo (n)	p. valor ¹
Sujetos con ANAFILAXIA (CASOS)	8	10	0.090
Sujetos SIN ANAFILAXIA (CASOS)	6	1	

Tabla 74. Relación entre sensibilización a chenopodiaceas y anafilaxia.¹ prueba exacta de Fisher

4.2.3 Test de calidad de vida.

Respecto a los test de calidad de vida, el análisis estadístico se realizó tanto para la puntuación total del test, como dividido en los 4 bloques en los que está estructurado el mismo. Los test se realizaron al inicio del tratamiento y al final del mismo, tanto en el grupo activo como en el grupo control. Se volvió a realizar al año tras finalizar el tratamiento, solamente en el grupo activo.

Los 4 bloques en los que se dividen los test de calidad de vida hacen referencia a diferentes aspectos de la alergia alimentaria tales como:

- 1.- Evitación del alérgeno y restricción dietética.
- 2.- Impacto emocional.
- 3.- Riesgo de exposición accidental.
- 4.- Salud relacionada con la alergia alimentaria.

4.2.3.1 Grupo activo.

Se comprueba que los pacientes del grupo activo mejoran su calidad de vida de manera estadísticamente significativa tras finalizar el tratamiento y que esta mejoría se mantiene e incluso progresa un año después de haber terminado el tratamiento, como se muestra en las tablas (Tabla 75-77) (Figura 59-61)

- **Puntuación total.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Test de calidad de vida pre tratamiento CASOS	142.4 (21.9)	144.0 (136.0, 156.0)	77.0, 174.0	1.471e-05
Test de calidad de vida post tratamiento CASOS	91.6 (37.6)	92.0 (60.0, 115.0)	34.0, 154.0	

Tabla 75. Comparación de la calidad de vida pre y post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

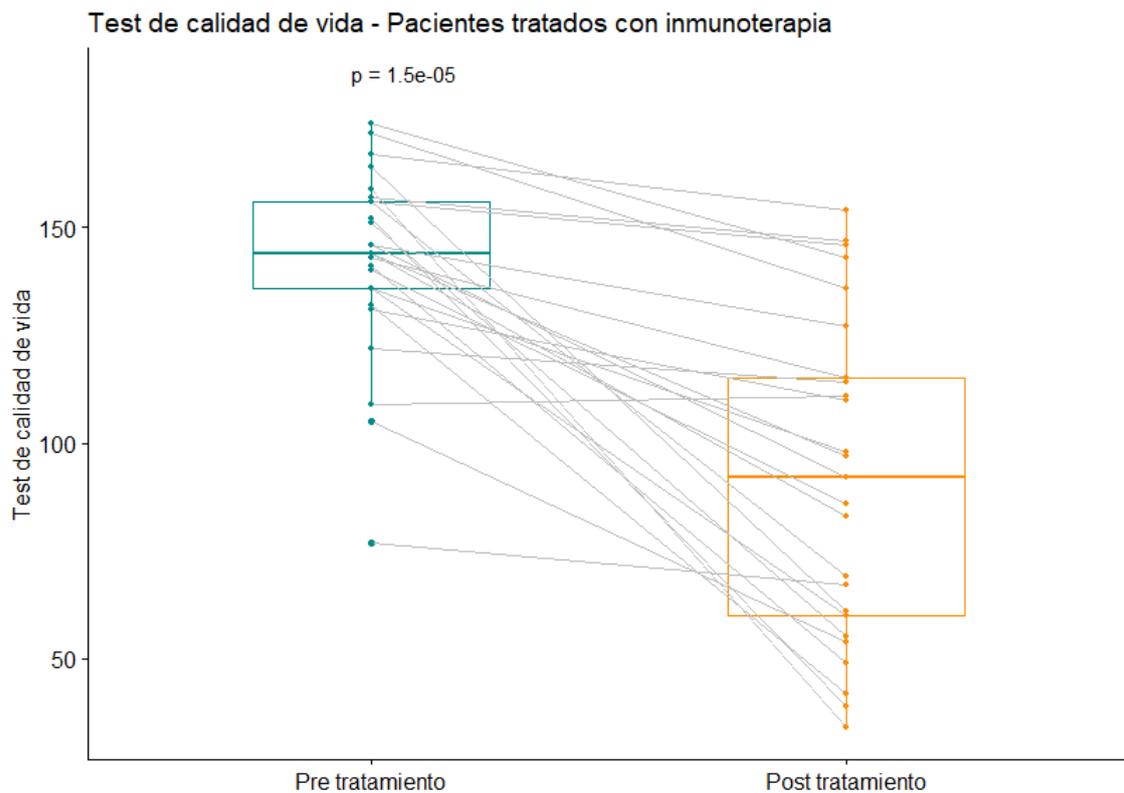


Figura 59. Comparación de la calidad de vida pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Test de calidad de vida pre tratamiento CASOS	142.4 (21.9)	144.0 (136.0, 156.0)	77.0, 174.0	1.305e-05
Test de calidad de vida 1 año post tratamiento CASOS	60.1 (32.7)	47.0 (34.0, 76.0)	24.0, 141.0	

Tabla 76. Comparación de la calidad de vida pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

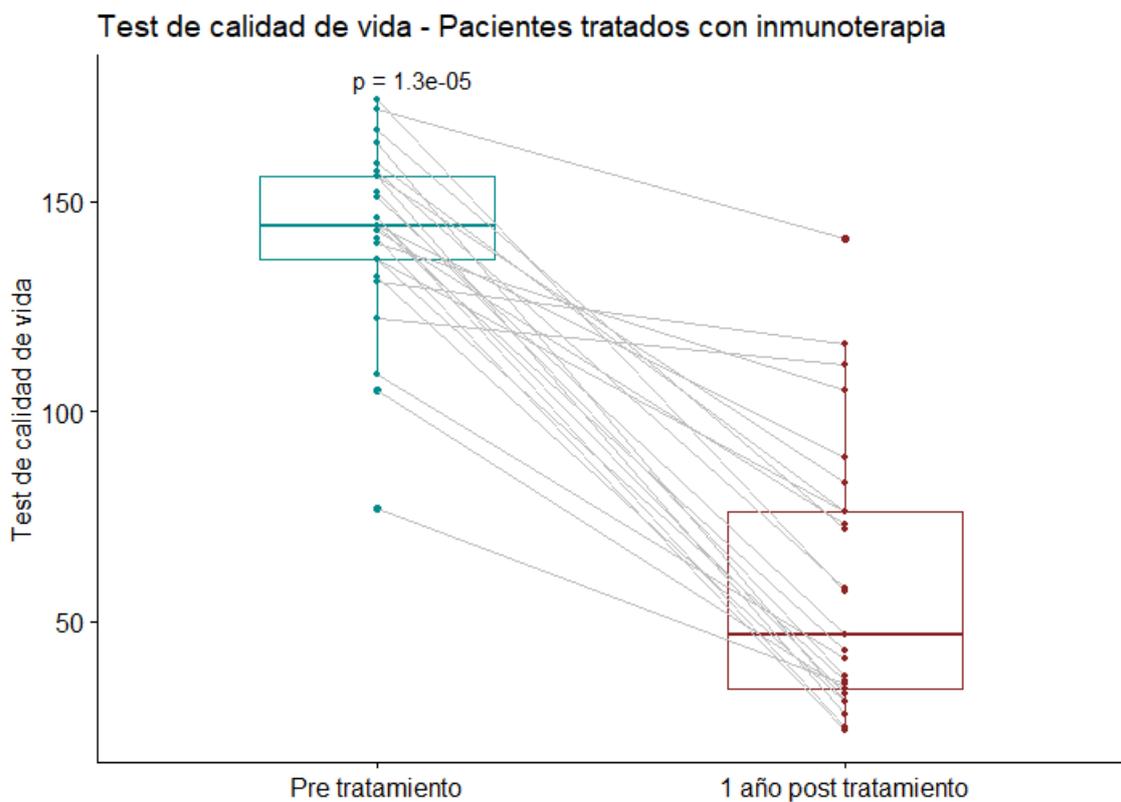


Figura 60. Comparación de la calidad de vida pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Test de calidad de vida post tratamiento CASOS	60.1 (32.7)	47.0 (34.0, 76.0)	24.0, 141.0	0.002
Test de calidad de vida 1 año post tratamiento CASOS	91.6 (37.6)	92.0 (60.0, 115.0)	34.0, 154.0	

Tabla 77. Comparación de la calidad de vida post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

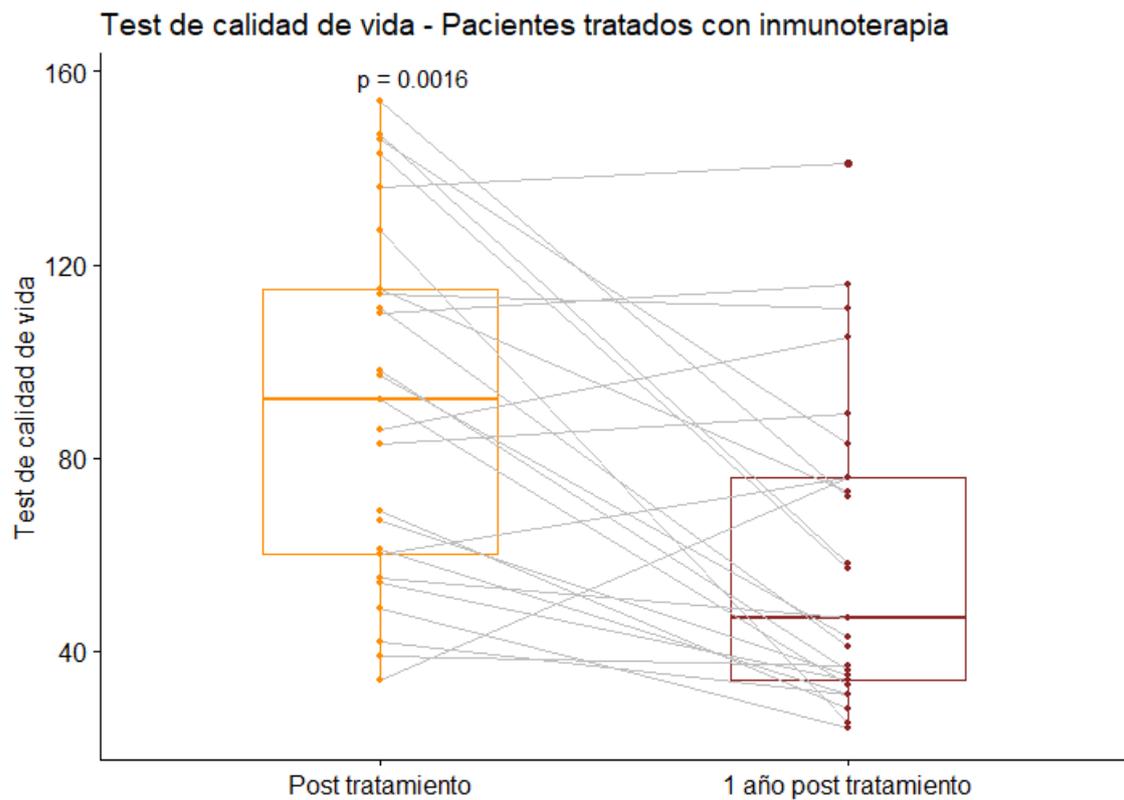


Figura 61. Comparación de la calidad de vida post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

- **Puntuación por bloques.**

Al analizar los resultados por bloques también se comprueba que los pacientes del grupo activo mejoran de manera significativa en aspectos relacionados con la alergia alimentaria, como las evitaciones de alérgenos y restricciones dietéticas, el impacto emocional que supone este tipo de enfermedades, el miedo que se genera por una posible exposición accidental y la salud relacionada con la alergia alimentaria. En todos los bloques se observa una mejoría en la puntuación, estadísticamente significativa, que persiste y progresa el año siguiente a finalizar el tratamiento, como se observa en las tablas (Tabla 78-89) (Figura 62-73)

○ **Bloque 1.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 1 pre tratamiento CASOS	51.8 (12.6)	53.0 (46.0, 60.0)	9.0, 66.0	2.854e-05
Bloque 1 post tratamiento CASOS	28.2 (17.3)	29.0 (13.0, 43.0)	0.0, 62.0	

Tabla 78. Comparación del bloque 1 pre y post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

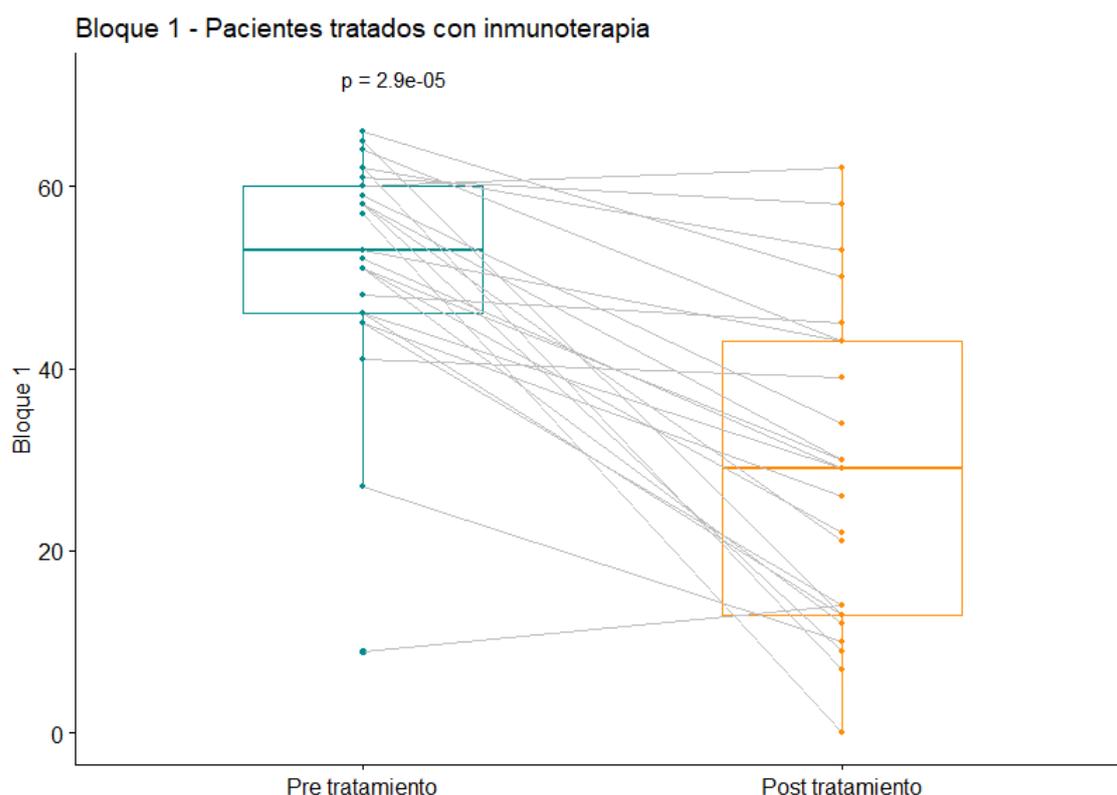


Figura 62. Comparación del bloque 1 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 1 pre tratamiento CASOS	51.8 (12.6)	53.0 (46.0, 60.0)	9.0, 66.0	1.3e-05
Bloque 1 1 año post tratamiento CASOS	15.5 (13.1)	12.0 (5.0, 25.0)	0.0, 46.0	

Tabla 79. Comparación del bloque 1 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

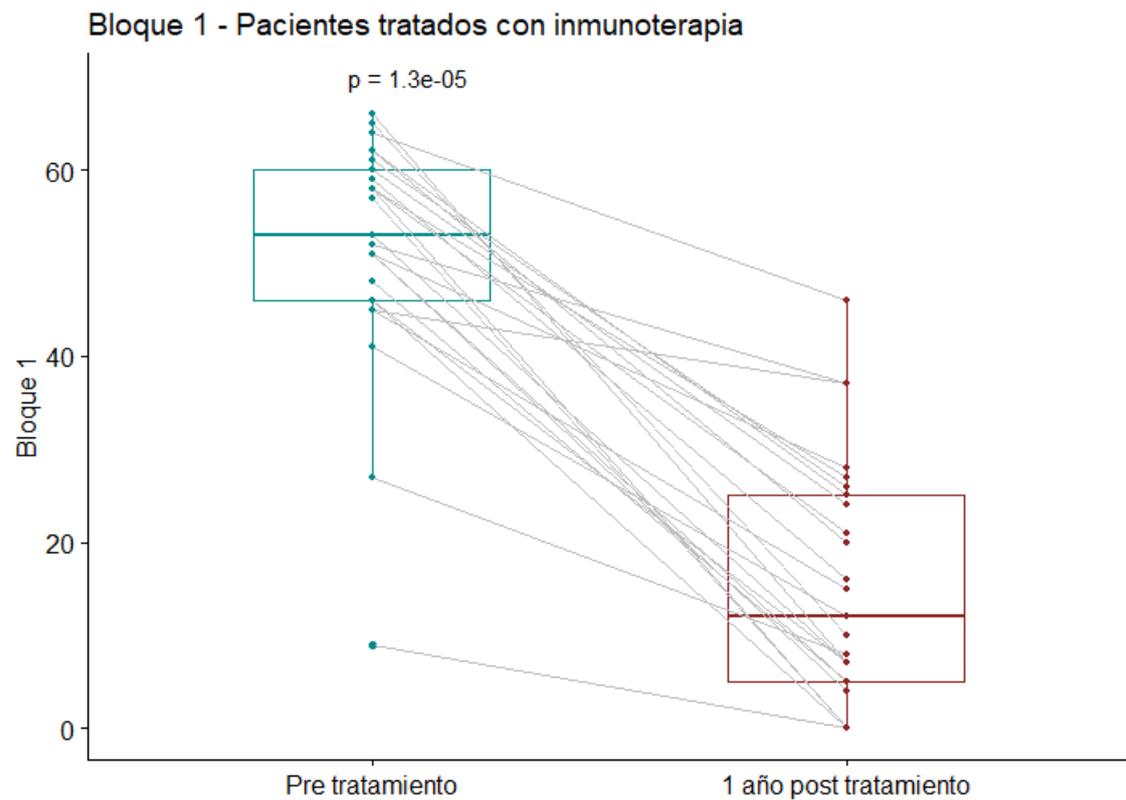


Figura 63. Comparación del bloque 1 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 1 post tratamiento CASOS	28.2 (17.3)	29.0 (13.0, 43.0)	0.0, 62.0	0.003
Bloque 1 1 año post tratamiento CASOS	15.5 (13.1)	12.0 (5.0, 25.0)	0.0, 46.0	

Tabla 80. Comparación del bloque 1 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

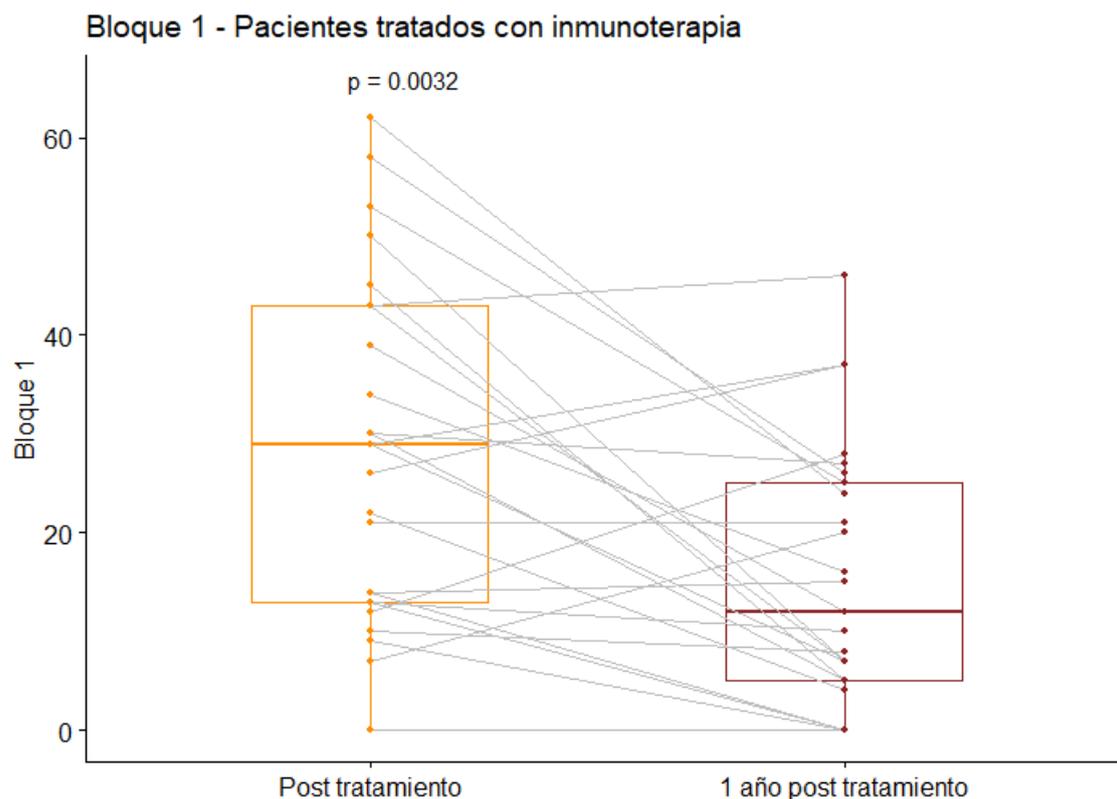


Figura 64. Comparación del bloque 1 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

○ **Bloque 2.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
<i>Bloque 2 pre tratamiento CASOS</i>	34.8 (9.4)	36.0 (35.0, 40.0)	0.0, 42.0	0.0005
<i>Bloque 2 post tratamiento CASOS</i>	25.3 (10.8)	24.0 (20.0, 33.0)	2.0, 42.0	

Tabla 81. Comparación del bloque 2 pre y post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

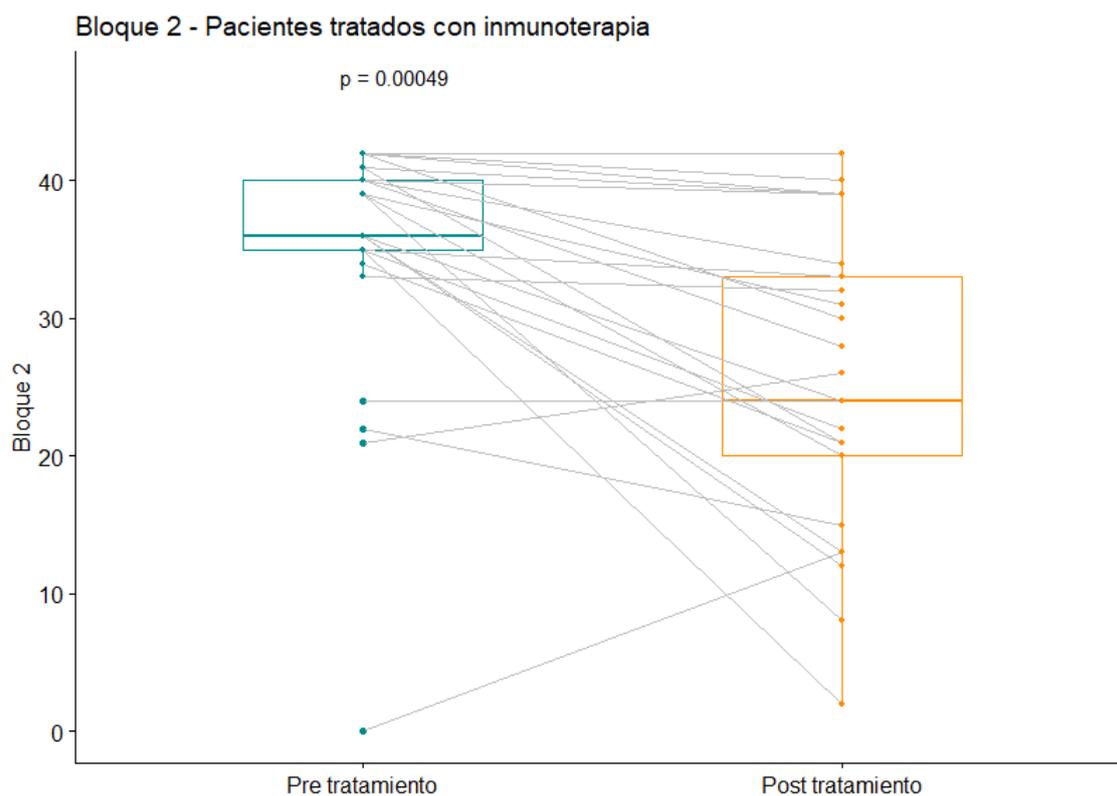


Figura 65. Comparación del bloque 2 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 2 pre tratamiento CASOS	34.8 (9.4)	36.0 (35.0, 40.0)	0.0, 42.0	3.604e-05
Bloque 2 1 año post tratamiento CASOS	17.9 (9.6)	13.0 (12.0, 25.0)	4.0, 38.0	

Tabla 82. Comparación del bloque 2 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

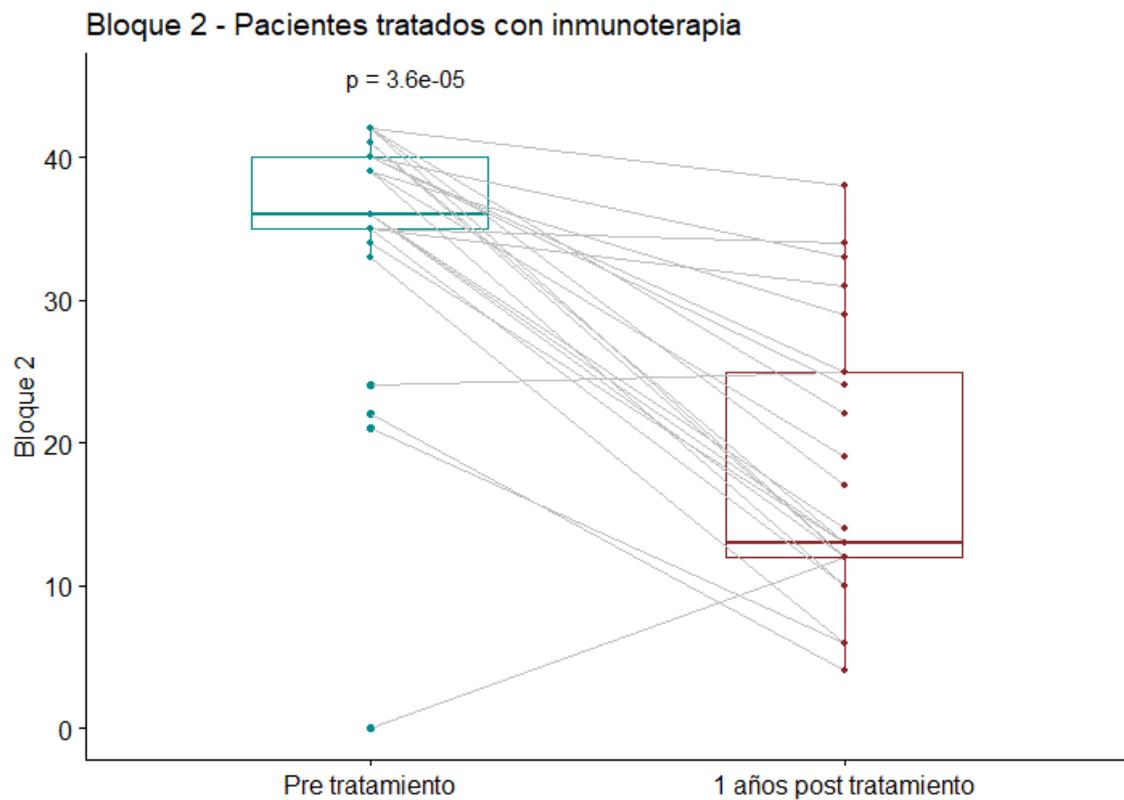


Figura 66. Comparación del bloque 2 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 2 post tratamiento CASOS	25.3 (10.8)	24.0 (20.0, 33.0)	2.0, 42.0	0.004
Bloque 2 1 año post tratamiento CASOS	17.9 (9.6)	13.0 (12.0, 25.0)	4.0, 38.0	

Tabla 83. Comparación del bloque 2 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

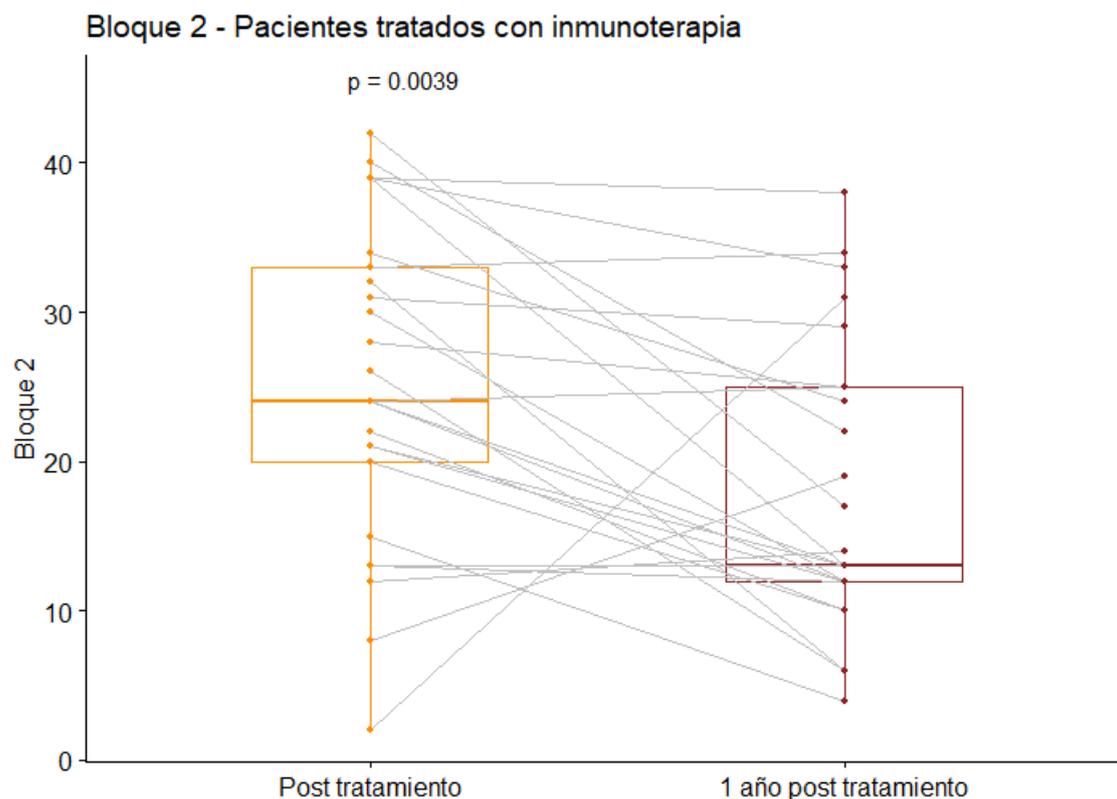


Figura 67. Comparación del bloque 2 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

○ **Bloque 3.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 3 pre tratamiento CASOS	37.6 (6.8)	38.0 (32.0, 42.0)	24.0, 48.0	1.286e-05
Bloque 3 post tratamiento CASOS	26.7 (11.0)	28.0 (19.0, 36.0)	7.0, 46.0	

Tabla 84. Comparación del bloque 3 pre y post tratamiento en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (dependiente-datos apareados)

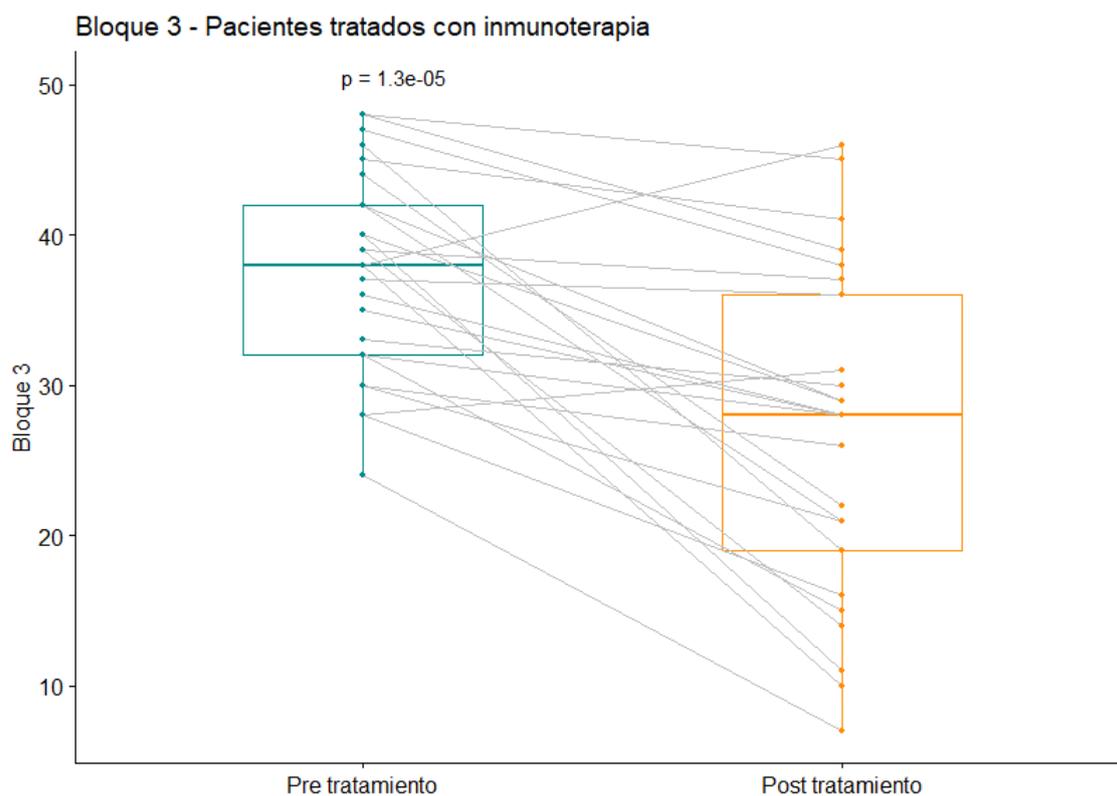


Figura 68. Comparación del bloque 3 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 3 pre tratamiento CASOS	37.6 (6.8)	38.0 (32.0, 42.0)	24.0, 48.0	1.897e-08
Bloque 3 1 año post tratamiento CASOS	17.8 (10.5)	17.0 (9.0, 24.0)	0.0, 42.0	

Tabla 85. Comparación del bloque 3 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de T de Student (dependiente-datos apareados)

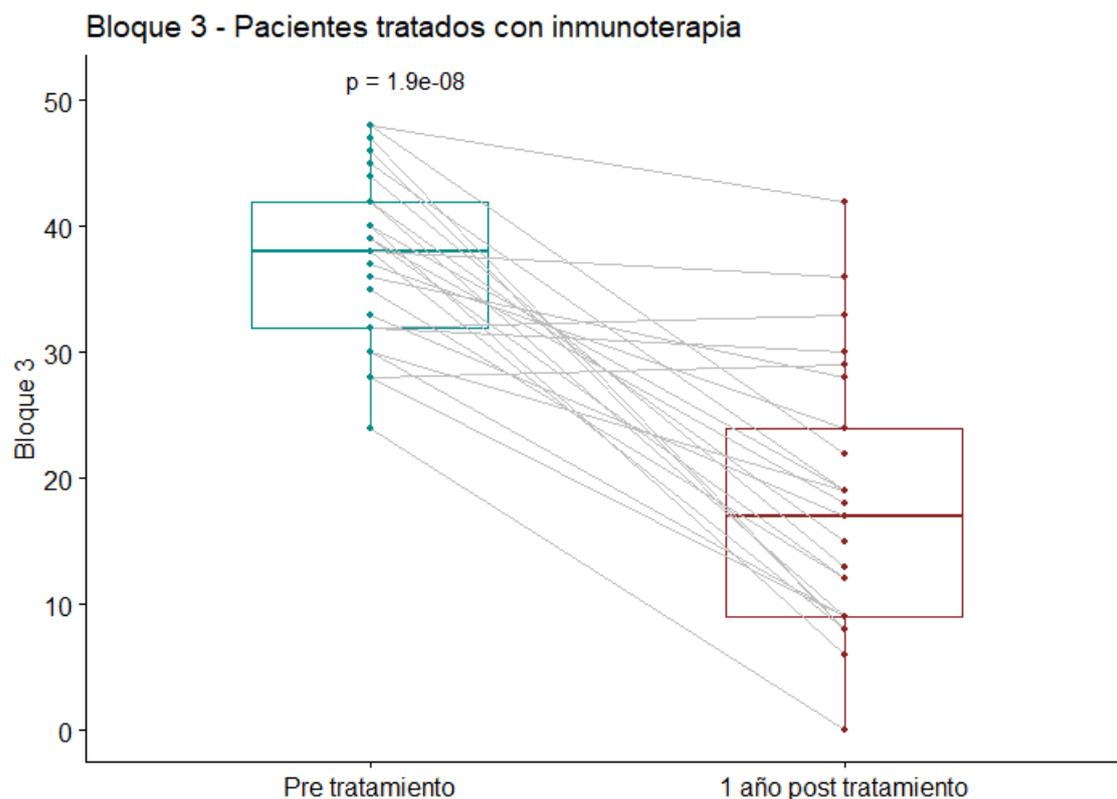


Figura 69. Comparación del bloque 3 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 3 post tratamiento CASOS	26.7 (11.0)	28.0 (19.0, 36.0)	7.0, 46.0	0.0001
Bloque 3 1 año post tratamiento CASOS	17.8 (10.5)	17.0 (9.0, 24.0)	0.0, 42.0	

Tabla 86. Comparación del bloque 3 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de T de Student (dependiente-datos apareados)

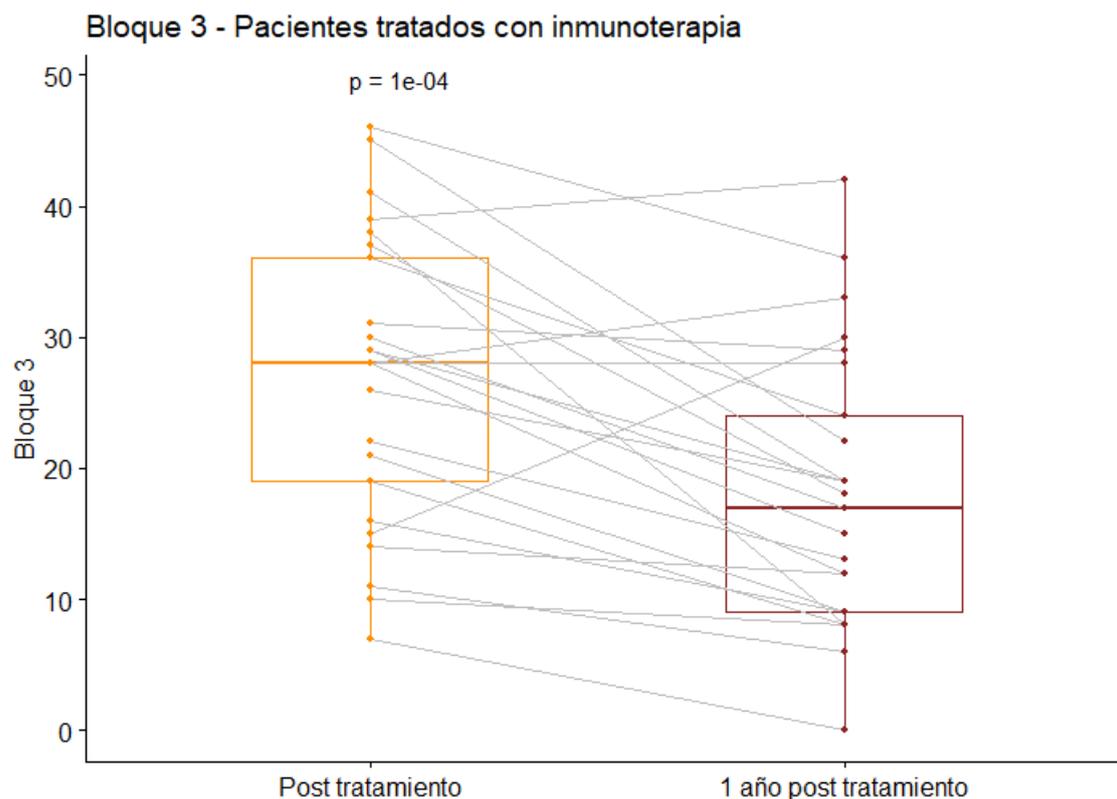


Figura 70. Comparación del bloque 3 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

○ **Bloque 4.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 4 pre tratamiento CASOS	17.0 (1.4)	18.0 (16.0, 18.0)	14.0, 18.0	0.0001
Bloque 4 post tratamiento CASOS	11.4 (4.5)	11.0 (7.0, 15.0)	3.0, 18.0	

Tabla 87. Comparación del bloque 4 pre y post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

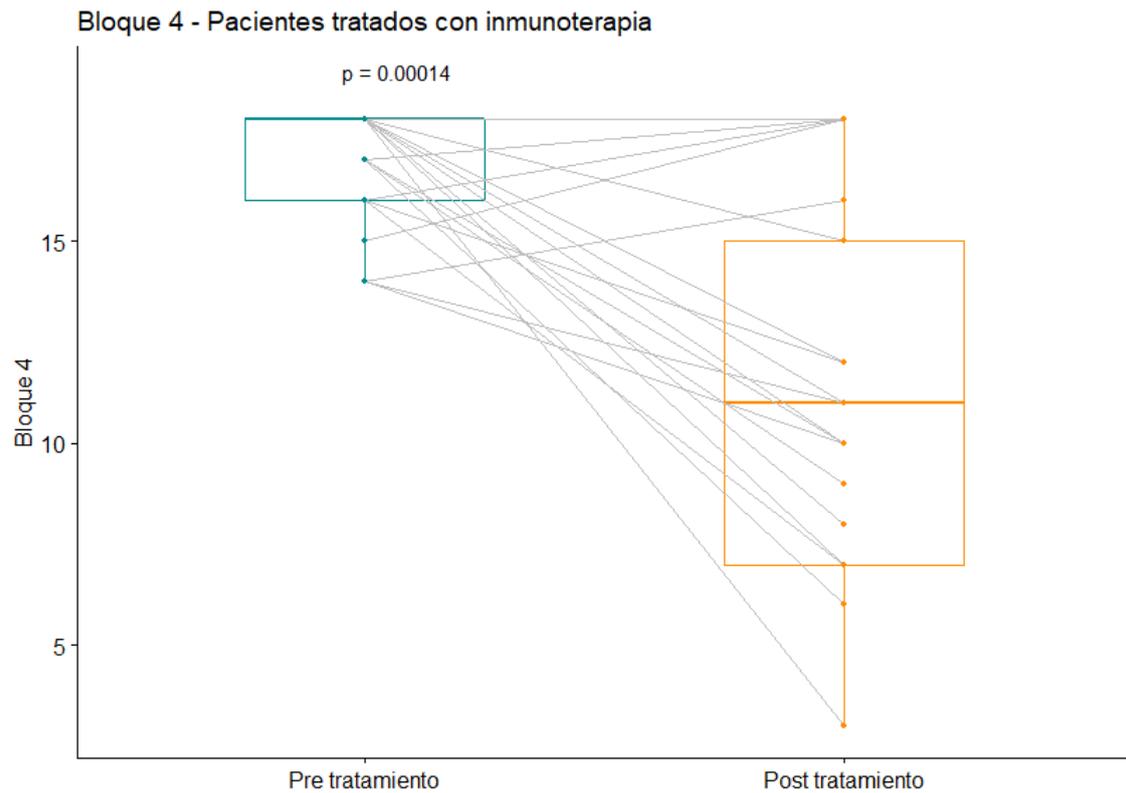


Figura 71. Comparación del bloque 4 pre y post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 4 pre tratamiento CASOS	17.0 (1.4)	18.0 (16.0, 18.0)	14.0, 18.0	1.903e-05
Bloque 4 1 año post tratamiento CASOS	9.0 (5.0)	10.0 (4.0, 13.0)	1.0, 17.0	

Tabla 88. Comparación del bloque 4 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

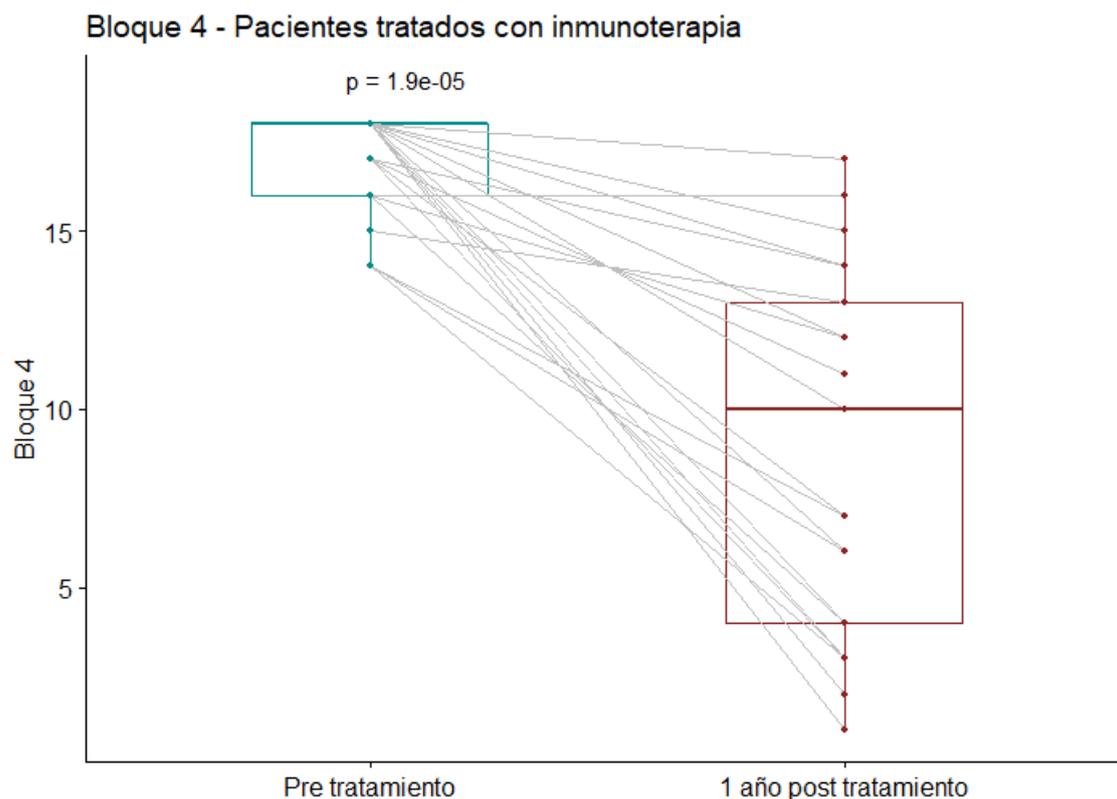


Figura 72. Comparación del bloque 4 pre y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 4 post tratamiento CASOS	11.4 (4.5)	11.0 (7.0, 15.0)	3.0, 18.0	0.026
Bloque 4 1 año post tratamiento CASOS	9.0 (5.0)	10.0 (4.0, 13.0)	1.0, 17.0	

Tabla 89. Comparación del bloque 4 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

¹ prueba de T de Student (dependiente-datos apareados)

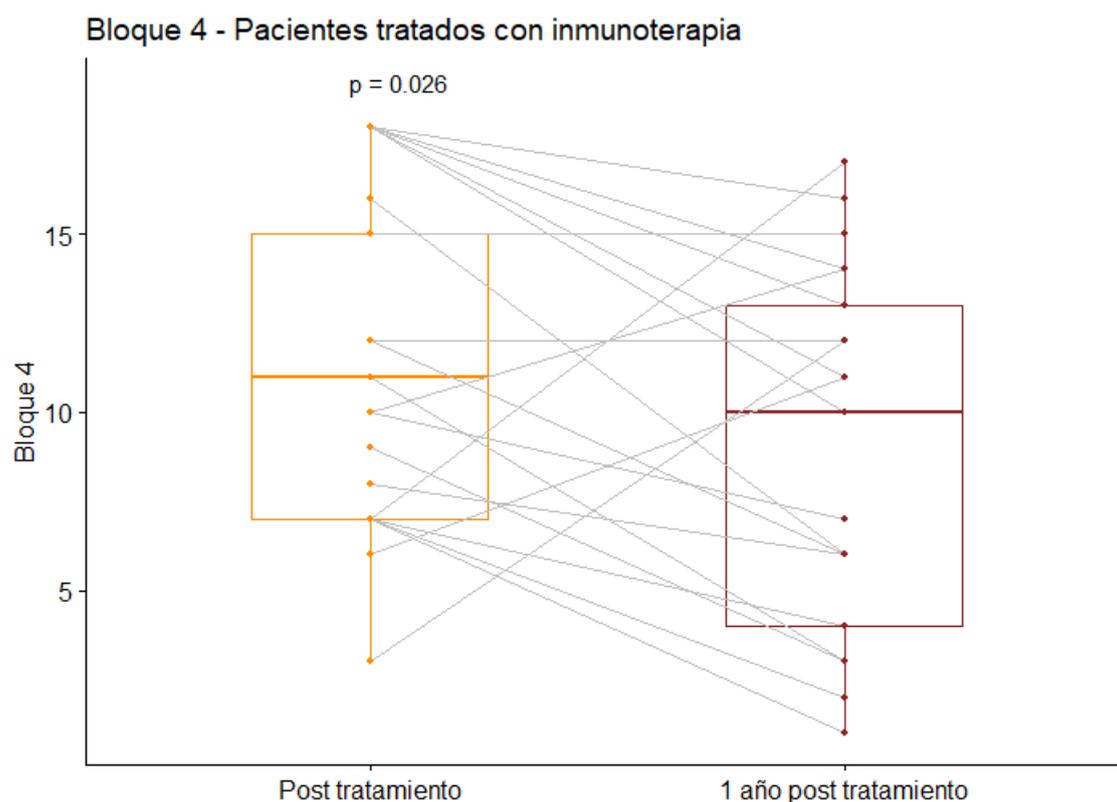


Figura 73. Comparación del bloque 4 post y 1 año post tratamiento en el grupo activo.

4.2.3.2 Grupo control

En las siguientes tablas (Tabla 90-94) y (Figuras 74-78) se muestran los datos del grupo control en el que no se han observado resultados estadísticamente significativos al comparar los test de calidad de vida al inicio y final del estudio, ni por bloques ni de manera global. Por tanto no se observa una mejoría significativa en la calidad de vida de aquellos pacientes que no han recibido tratamiento.

- **Puntuación total.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
<i>Test de calidad de vida pre tratamiento</i> CONTROLES	130.0 (48.1)	150.5 (113.8, 165.3)	28.0, 174.0	0.834
<i>Test de calidad de vida post tratamiento</i> CONTROLES	128.1 (32.4)	126.0 (117.3, 156.5)	52.0, 167.0	

Tabla 90. Comparación de la calidad de vida pre y post tratamiento en el grupo control.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

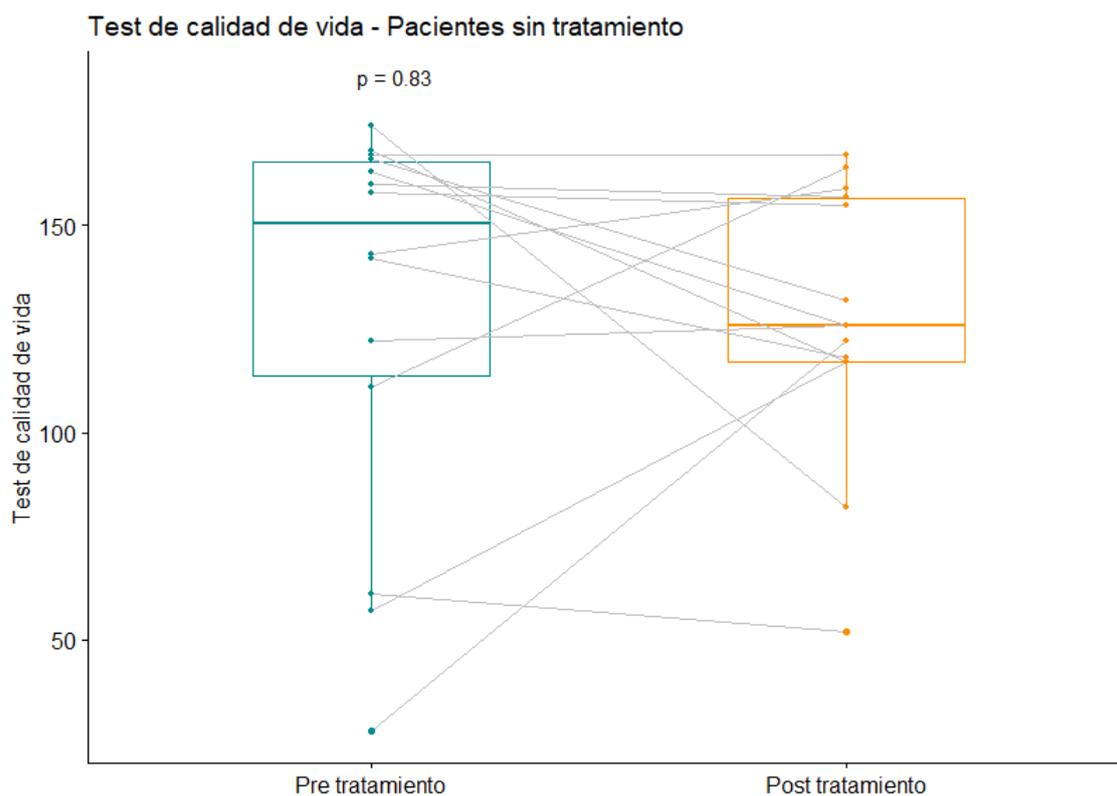


Figura 74. Comparación de a calidad de vida pre y post tratamiento en el grupo control.

- **Puntuación por bloques.**
 - **Bloque 1.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 1 pre CONTROLES tratamiento	48.6 (20.0)	57.0 (38.3, 64.5)	10.0, 66.0	0.507
Bloque 1 post CONTROLES tratamiento	45.5 (15.3)	48.0 (37.5, 58.0)	15.0, 62.0	

Tabla 91. Comparación del bloque 1 pre y post tratamiento en el grupo control.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

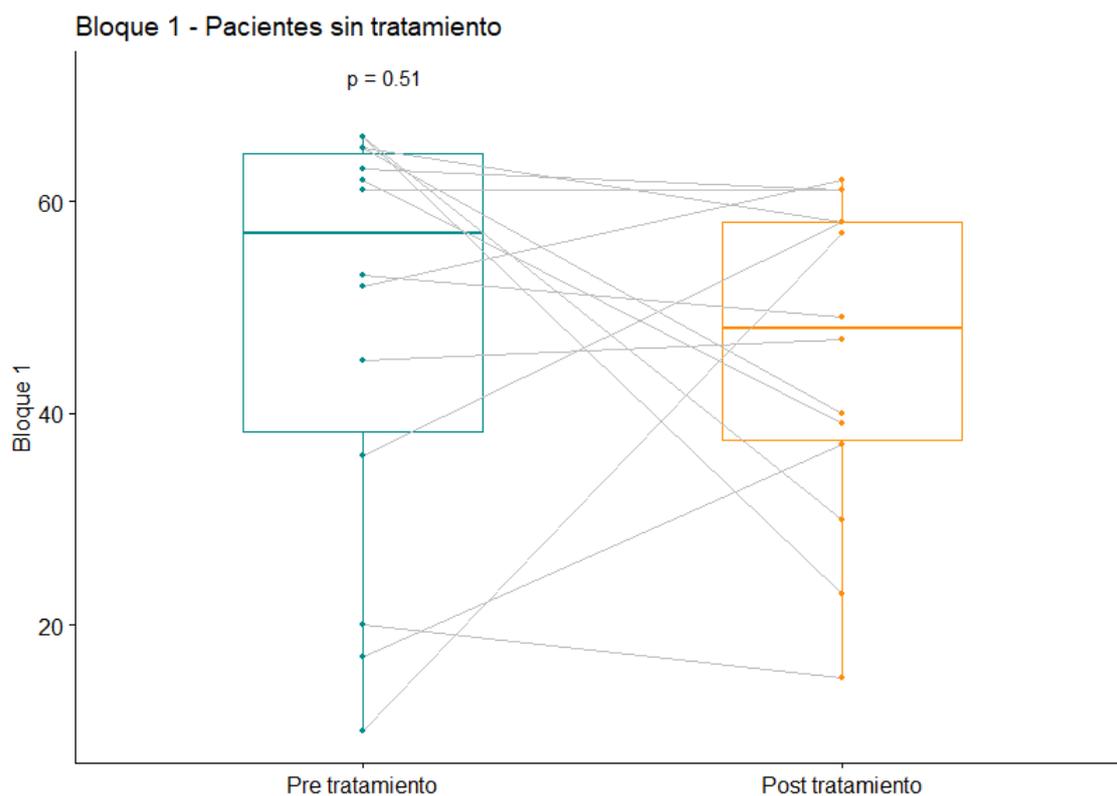


Figura 75. Comparación del bloque 1 pre y post tratamiento en el grupo control.

○ **Bloque 2.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 2 pre CONTROLES tratamiento	33.2 (10.7)	36.0 (32.8, 40.8)	7.0, 42.0	0.858
Bloque 2 post CONTROLES tratamiento	33.4 (8.4)	37.0 (31.8, 37.8)	16.0, 41.0	

Tabla 92. Comparación del bloque 2 pre y post tratamiento en el grupo control.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

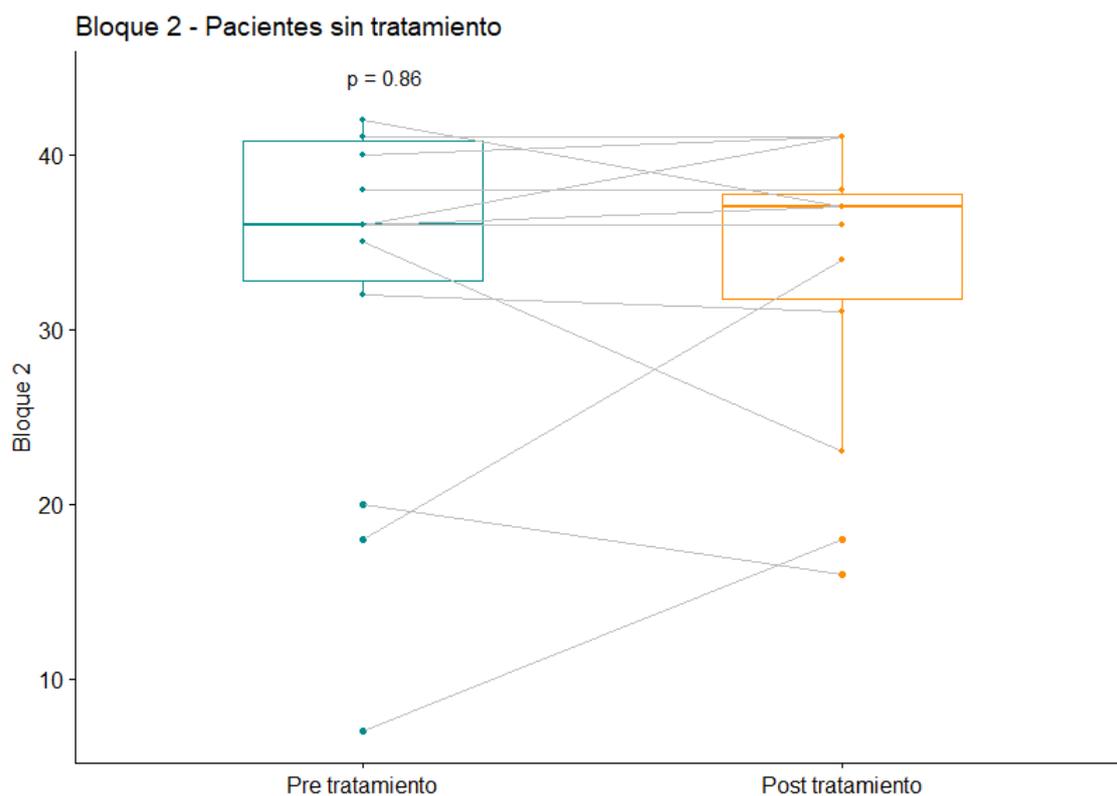


Figura 76. Comparación del bloque 2 pre y post tratamiento en el grupo control.

○ **Bloque 3.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 3 pre CONTROLES tratamiento	34.3 (13.1)	39.5 (27.5, 43.0)	8.0, 48.0	0.875
Bloque 3 post CONTROLES tratamiento	34.9 (10.8)	36.0 (31.3, 43.3)	12.0, 47.0	

Tabla 93. Comparación del bloque 3 pre y post tratamiento en el grupo control.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

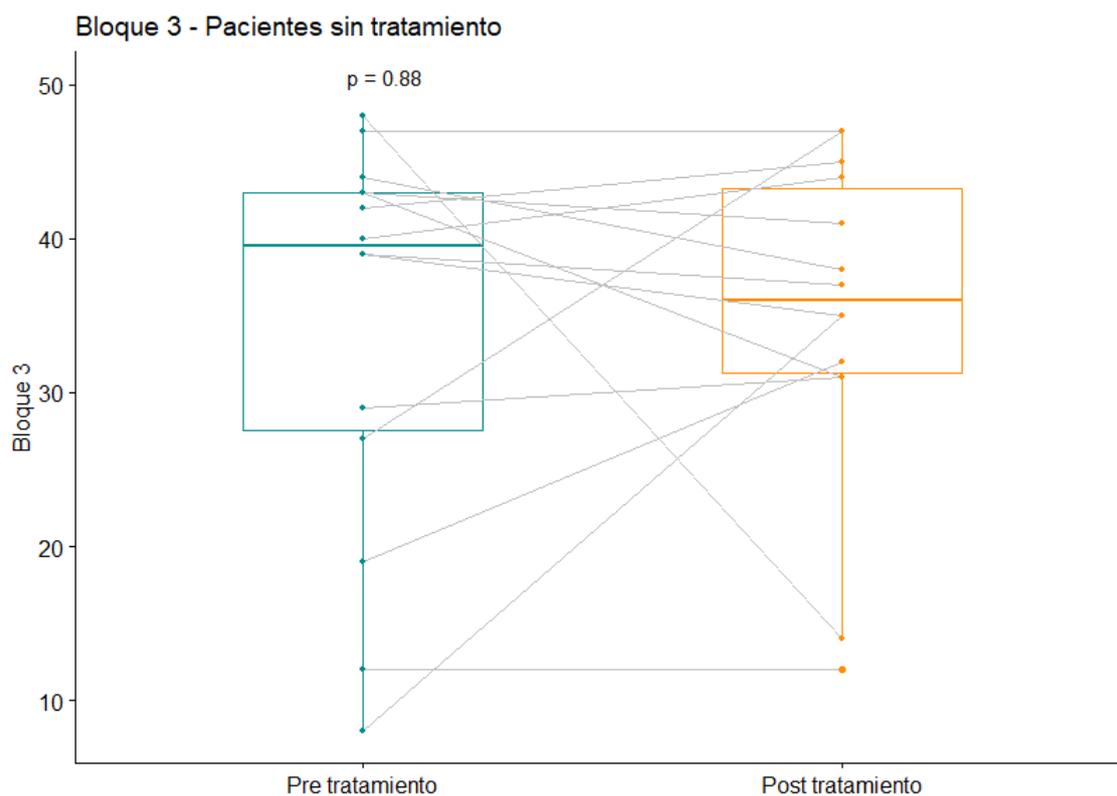


Figura 77. Comparación del bloque 3 pre y post tratamiento en el grupo control.

○ **Bloque 4.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 4 pre CONTROLES tratamiento	13.9 (5.4)	15.5 (12.3, 18.0)	3.0, 18.0	0.678
Bloque 4 post CONTROLES tratamiento	14.4 (3.8)	15.5 (11.3, 18.0)	8.0, 18.0	

Tabla 94. Comparación del bloque 4 pre y post tratamiento en el grupo control.

¹ prueba de rango con signo de Wilcoxon (datos apareados)

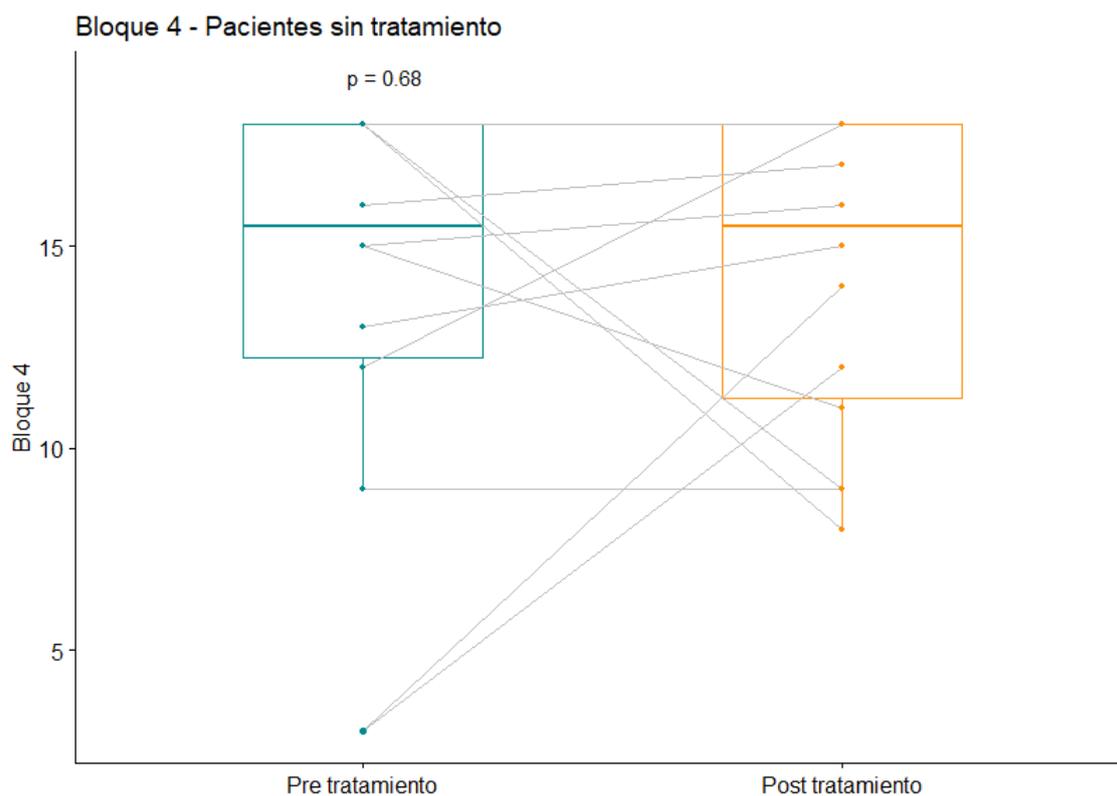


Tabla 78. Comparación del bloque 4 pre y post tratamiento en el grupo control.

4.2.3.3 Comparación entre grupo activo y grupo control.

Al comparar la diferencia del test de calidad de vida pre-tratamiento y post-tratamiento de ambos grupos (activo y control) si que se observa un resultado estadísticamente significativo del grupo activo respecto al grupo control, tanto a nivel global (Tabla 95) (Figura 79) como por bloques (Tabla 96-99)(Figura 80-83), pudiendo afirmar que esta diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de la calidad de vida es consecuencia de haber recibido el tratamiento.

- Puntuación total.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor
Diferencia Test de calidad de vida pre tratamiento / post tratamiento CASOS	-50.8 (37.5)	-47.0 (87.0, -19.0)	-125.0, 2.0	0.003
Diferencia Test de calidad de vida pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	-1.9 (47.8)	-3.0 (-31.5, 13.0)	-92.0, 94.0	

Tabla 95. Comparación de la calidad de vida entre el grupo activo y el grupo control.

¹ prueba de T de Student (independiente)

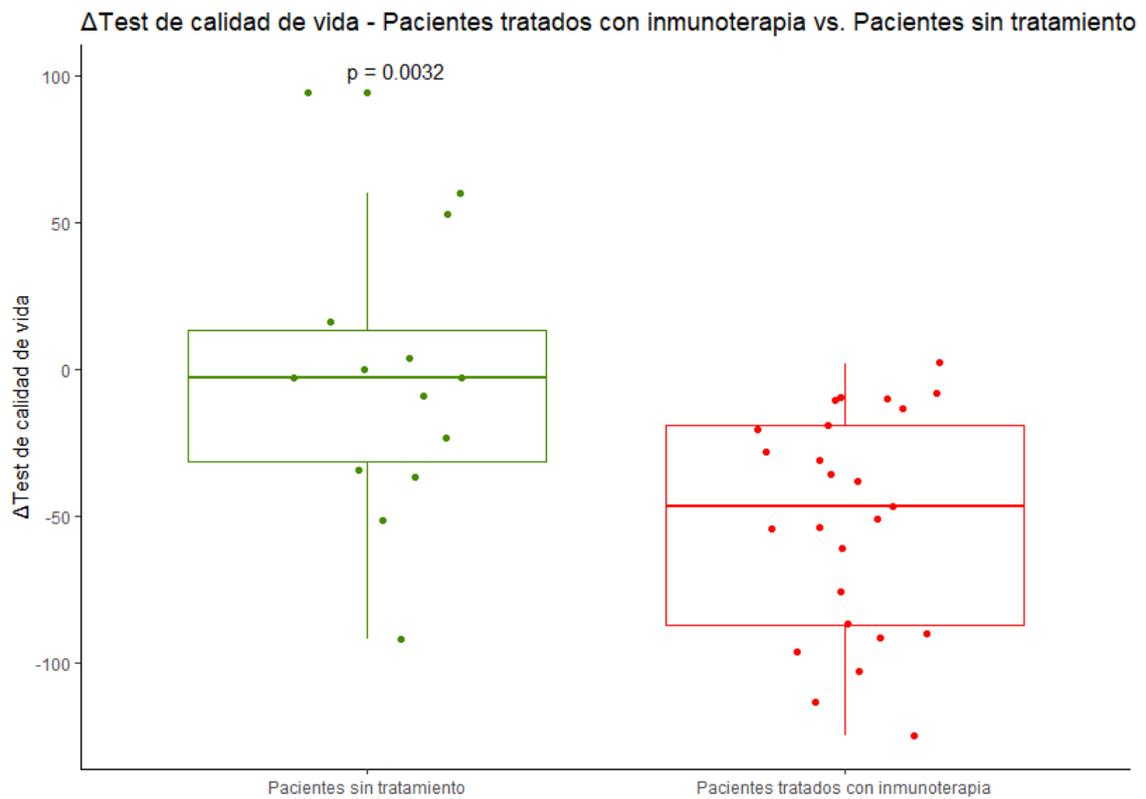


Tabla 79. Comparación de la calidad de vida entre el grupo activo y el grupo control.

- Puntuacion por bloques.

- **Bloque 1.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 1 pre tratamiento / post tratamiento CASOS	-23.6 (17.7)	-21.0 (-33.0, -10.0)	-57.0, 5.0	0.011
Diferencia Bloque 1 pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	-3.1 (23.9)	-3.0 (-19.0, 8.0)	-43.0, 47.0	

Tabla 96. Comparación del bloque 1 entre el grupo activo y el grupo control. ¹ prueba de T de Student (independiente)

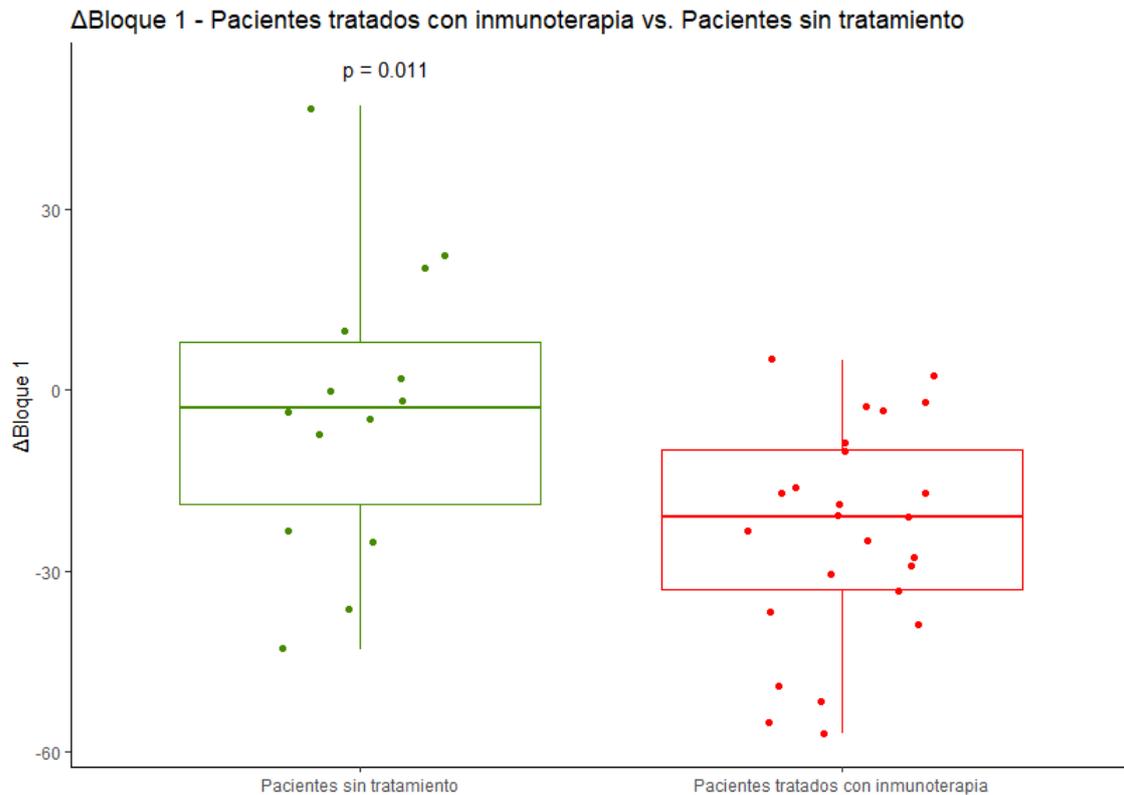


Figura 80. Comparación del bloque 1 entre el grupo activo y el grupo control.

○ **Bloque 2.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 2 pre tratamiento / post tratamiento CASOS	-9.52 (11.0)	-8.0 (-13.0, -2.0)	-33.0, 13.0	0.002
Diferencia Bloque 2 pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	0.14 (7.0)	0.0 (-4.8, 1.0)	-12.0, 16.0	

Tabla 97. Comparación del bloque 2 entre el grupo activo y el grupo control. ¹ prueba de T de Student (independiente)

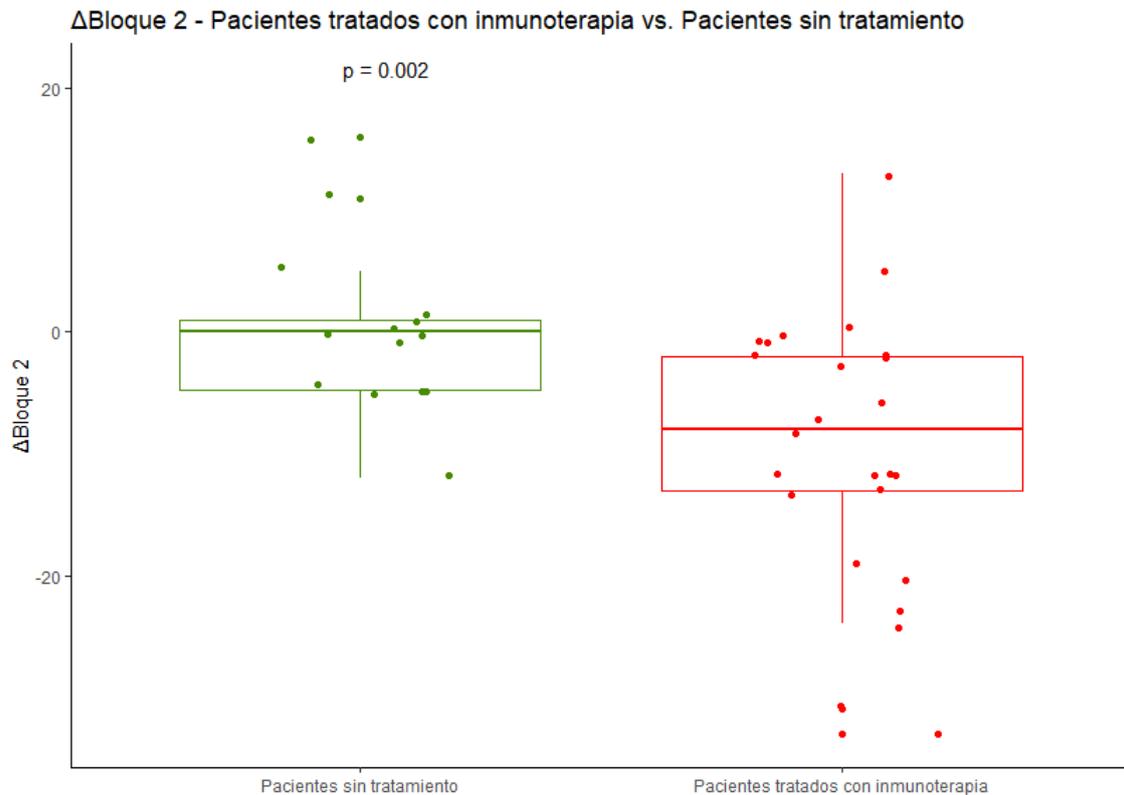


Figura 81. Comparación del bloque 2 entre el grupo activo y el grupo control.

○ **Bloque 3.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 3 pre tratamiento / post tratamiento CASOS	-11.0 (10.0)	-9.0 (-17.0, -4.0)	-29.0, 8.0	0.014
Diferencia Bloque 3 pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	0.6 (14.4)	0.0 (-3.5, 3.8)	-34.0, 27.0	

Tabla 98. Comparación del bloque 3 entre el grupo activo y el grupo control. ¹ prueba de T de Student (independiente)

Δ Bloque 3 - Pacientes tratados con inmunoterapia vs. Pacientes sin tratamiento

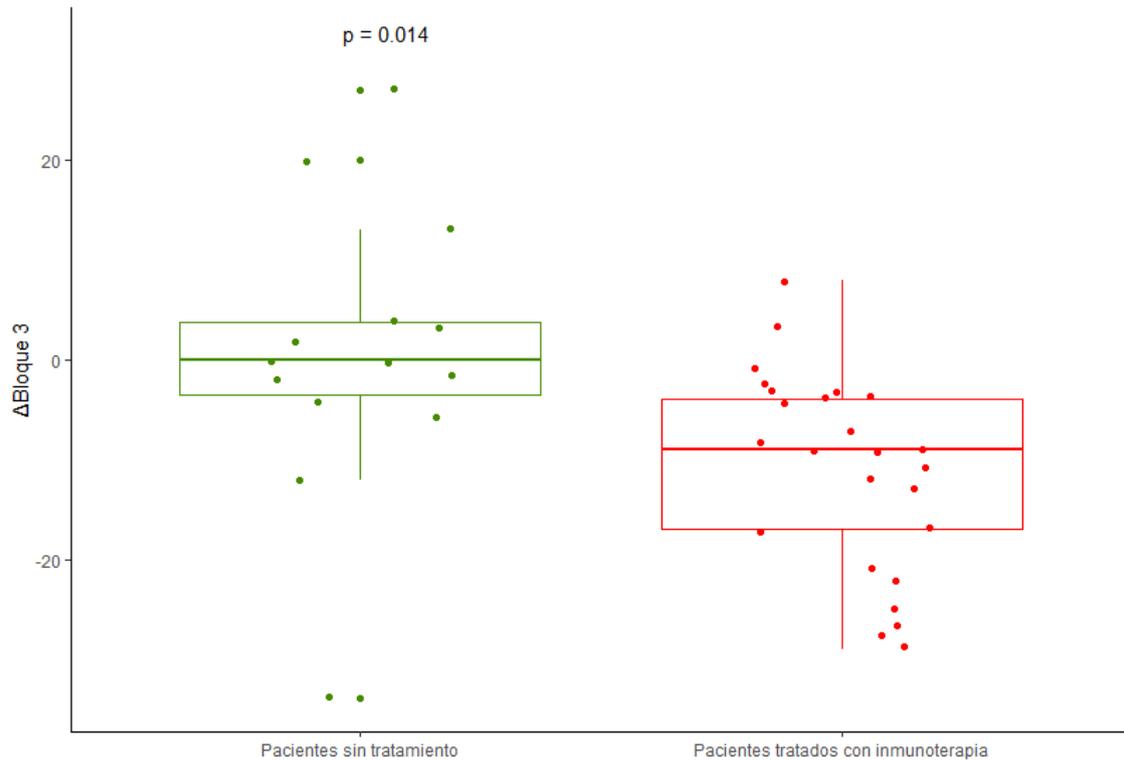


Figura 82. Comparación del bloque 3 entre el grupo activo y el grupo control.

○ **Bloque 4.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 4 pre tratamiento / post tratamiento CASOS	-5.6 (5.1)	-6.0 (-10.0, -3.0)	-15.0, 3.0	0.003
Diferencia Bloque 4 pre tratamiento / post tratamiento CONTROLES	0.5 (5.8)	0.0 (0.0, 1.8)	-10.0, 11.0	

Tabla 99. Comparación del bloque 4 entre el grupo activo y el grupo control. ¹ prueba de T de Student (independiente)

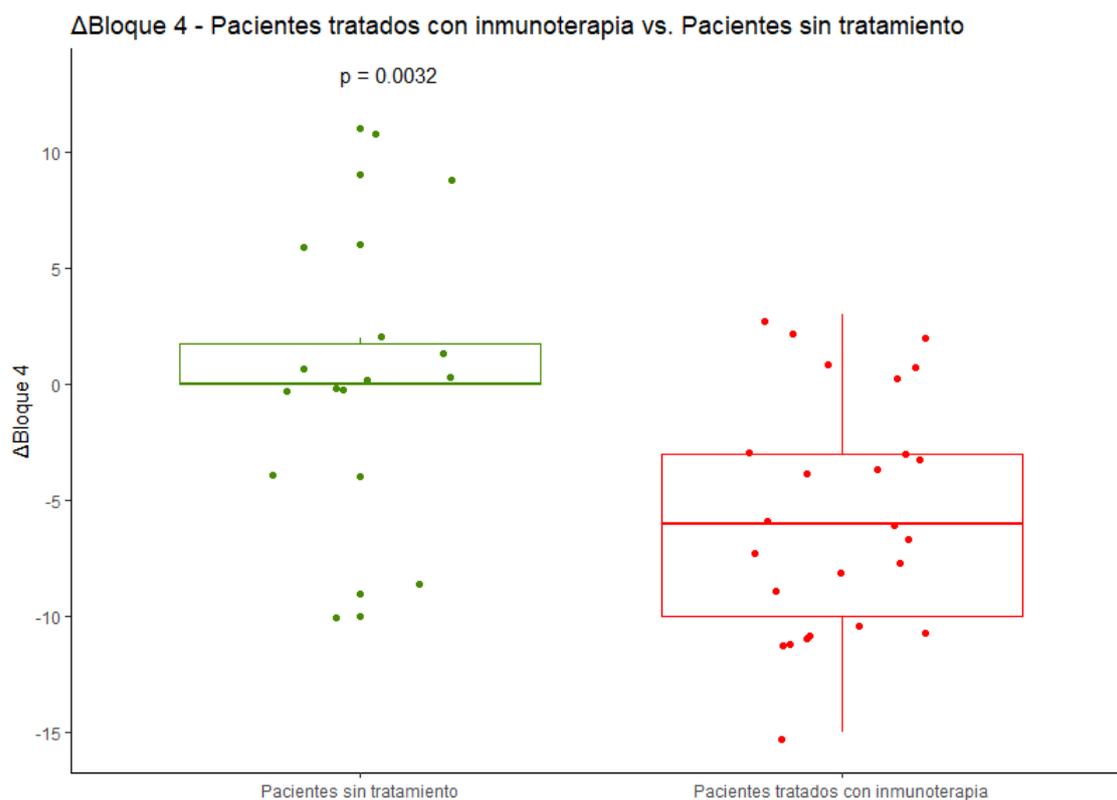


Figura 83. Comparación del bloque 4 entre el grupo activo y el grupo control.

4.2.3.4 Comparación por sexos.

También se ha querido comprobar si la calidad de vida previa al tratamiento era peor según el sexo de los pacientes (Tablas 100, 101) (Figuras 84, 85) y si la mejoría de la calidad de vida después del tratamiento también se veía influenciada por el sexo (Tabla 102) (Figura 86), no encontrándose diferencias significativas.

- **Puntuación total.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
<i>Test de calidad de vida pre tratamiento HOMBRES (CASOS)</i>	139.3 (28.7)	144.0 (141.0, 157.0)	77.0, 167.0	0.821
<i>Test de calidad de vida pre tratamiento MUJERES(CASOS)</i>	144.1 (17.9)	144.5 (135.0, 153.0)	105.0, 174.0	

Tabla 100. Comparación de la calidad de vida pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

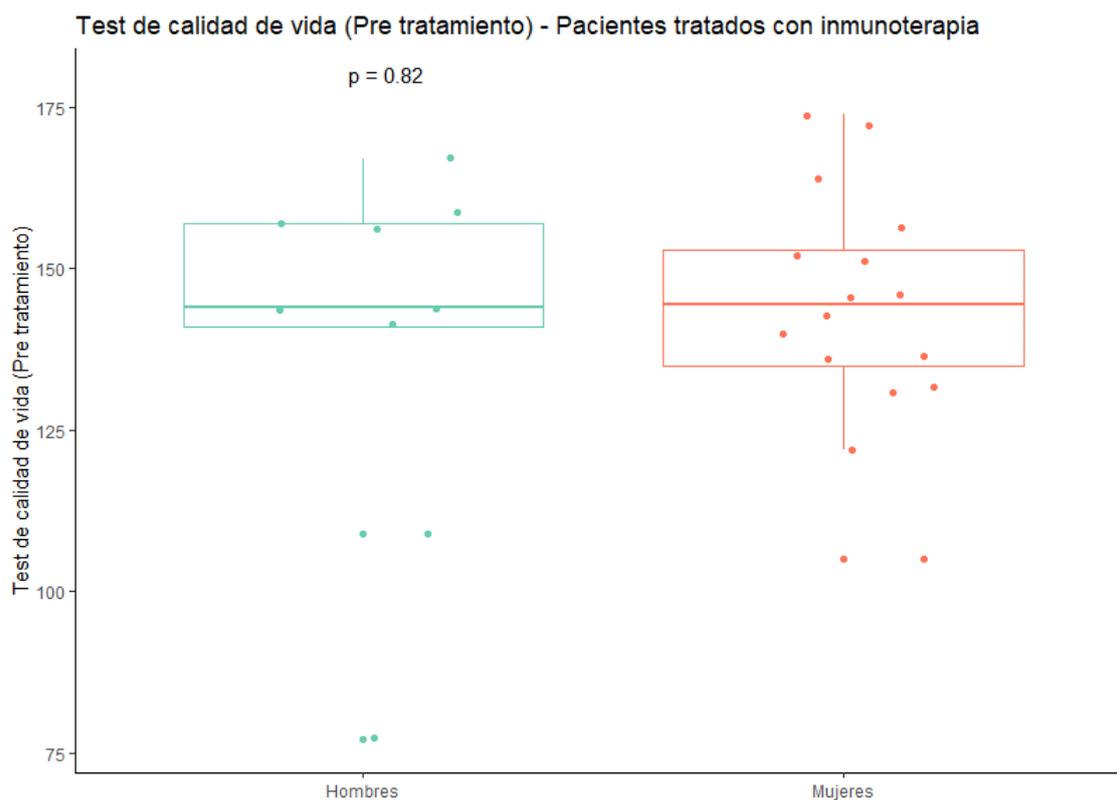


Figura 84. Comparación de la calidad de vida pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Test de calidad de vida pre tratamiento HOMBRES (CONTROLES)	134.8 (53.6)	154.0 (120.8, 168.0)	57.0, 174.0	0.733
Test de calidad de vida pre tratamiento MUJERES (CONTROLES)	128.1 (48.7)	150.5 (113.8, 162.3)	28.0, 168.0	

Tabla 101. Comparación de la calidad de vida pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control. ¹ prueba U de Mann-Whitney

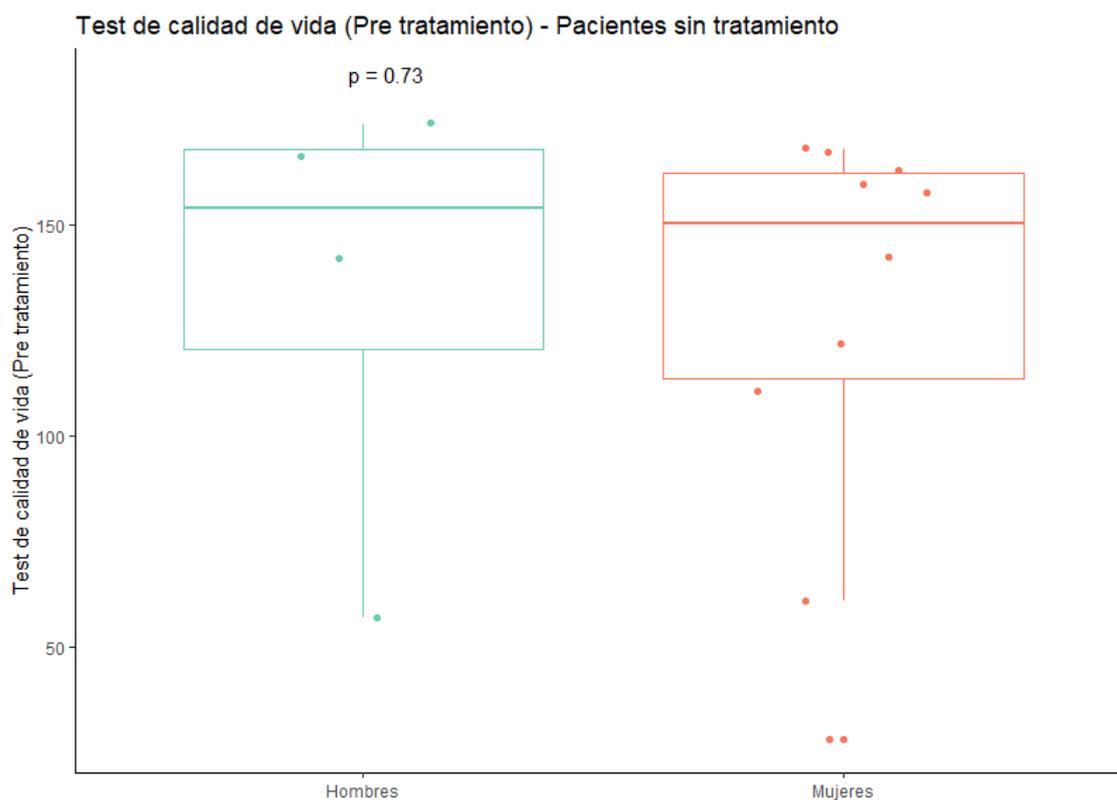


Figura 85. Comparación de la calidad de vida pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Test de calidad de vida pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES (CASOS)	-49.2 (44.9)	-47.0 (-87.0, -10.0)	-125.0, 2.0	0.886
Diferencia Test de calidad de vida pre tratamiento / post tratamiento MUJERES (CASOS)	-51.8 (34.2)	-44.5 (-79.5, -26.3)	-113.0, -8.0	

Tabla 102. Comparación de la diferencia de calidad de vida tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (independiente)

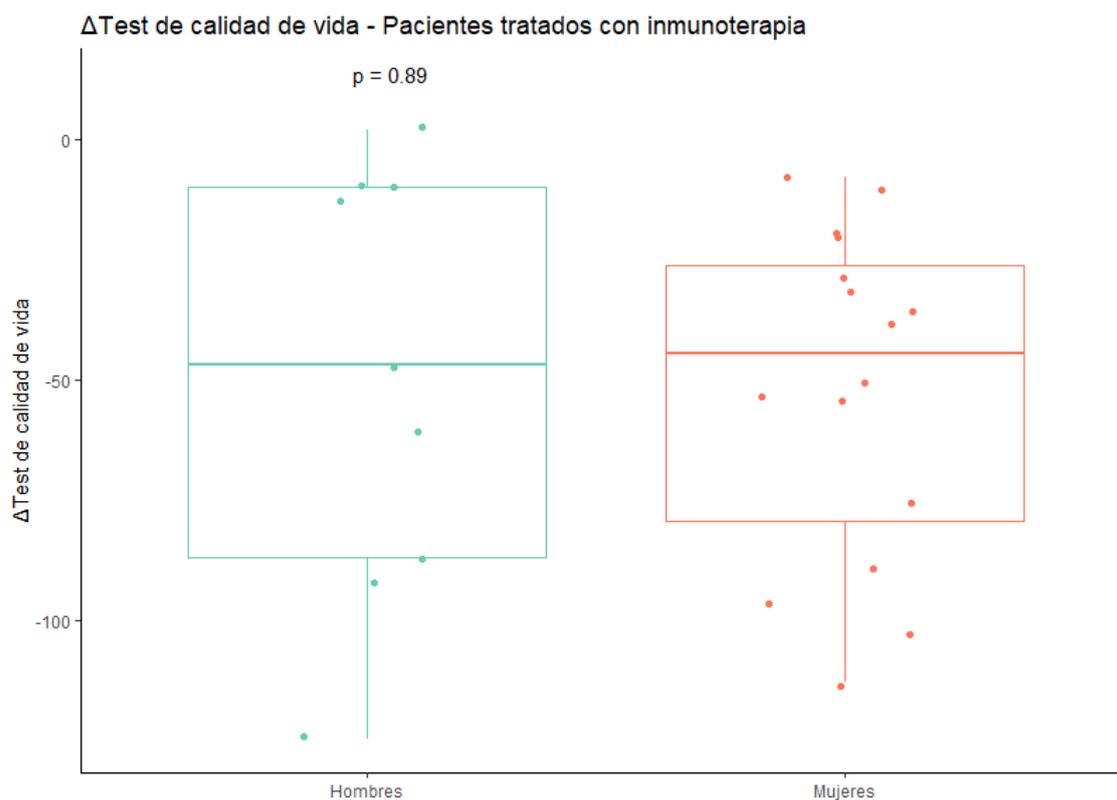


Figura 86. Comparación de la diferencia de calidad de vida tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

- **Puntuación por bloques.**

Igualmente se ha analizado si los diferentes aspectos del test, estructurados en los 4 bloques, eran peor valorados previamente al tratamiento dependiendo del sexo del paciente y si las diferencias encontradas tras el tratamiento también se veían influenciadas por el sexo, no encontrando diferencias significativas en ninguno de los bloques. (Tabla 103-114) (Figura 87-98)

○ **Bloque 1.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 1 pre tratamiento HOMBRES (CASOS)	51.0 (17.1)	58.0 (51.0, 60.0)	9.0, 62.0	0.712
Bloque 1 pre tratamiento MUJERES(CASOS)	52.3 (9.9)	51.5 (46.0, 58.8)	27.0, 66.0	

Tabla 103. Comparación del bloque 1 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo. ¹ prueba U de Mann-Whitney

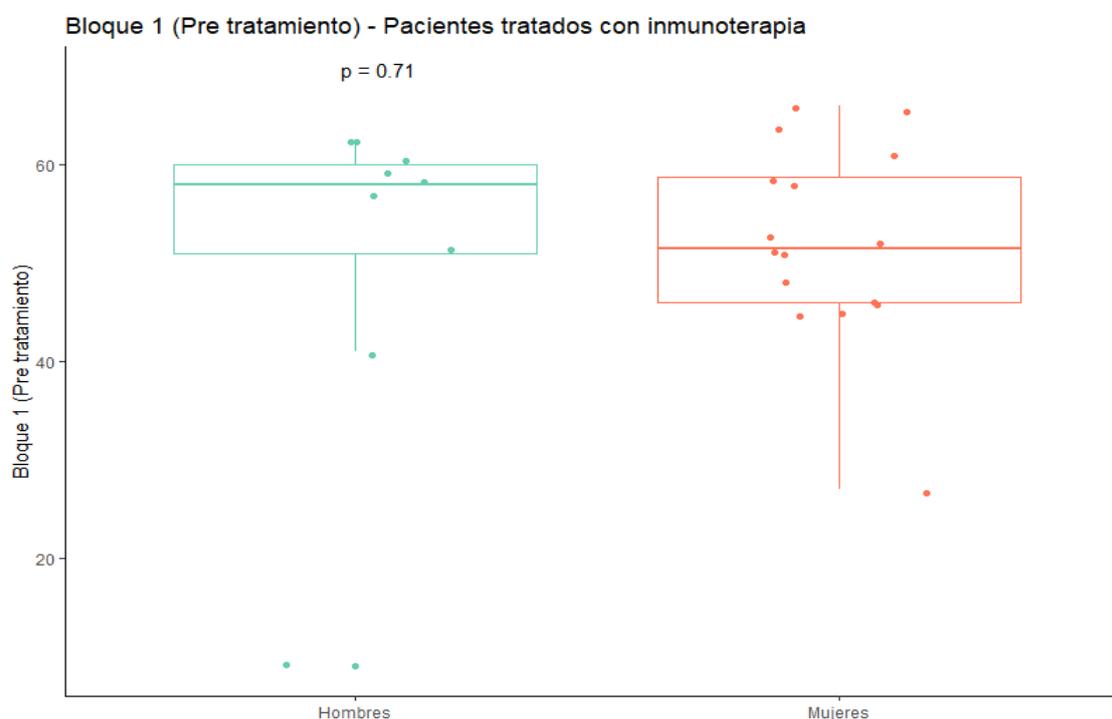


Figura 87. Comparación del bloque 1 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 1 pre tratamiento HOMBRES (CONTROLES)	49.5 (22.3)	57.5 (44.0, 63.0)	17.0, 66.0	0.887
Bloque 1 pre tratamiento MUJERES(CONTROLES)	48.3 (20.3)	56.2 (38.3, 64.5)	10.0, 66.0	

Tabla 104. Comparación del bloque 1 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control. ¹ prueba U de Mann-Whitney

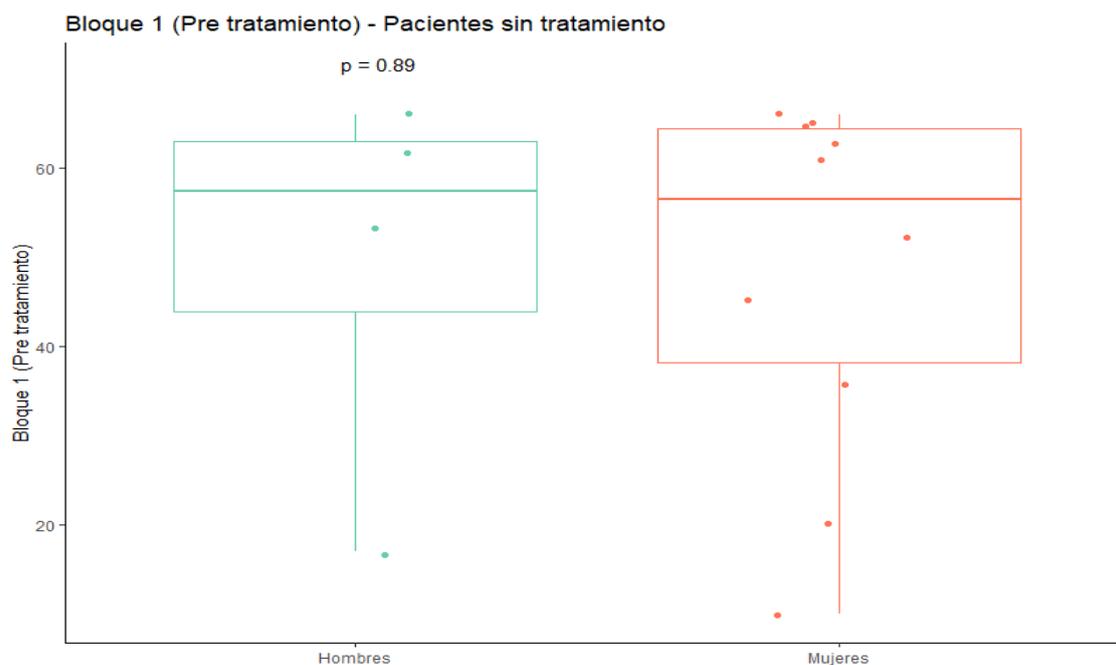


Figura 88. Comparación del bloque 1 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 1 pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES (CASOS)	-22.0 (23.1)	-25.0 (-29.0, -2.0)	-57.0, 5.0	0.780
Diferencia Bloque 1 pre tratamiento / post tratamiento MUJERES (CASOS)	-24.4 (14.6)	-21.0 (-34.0, -16.8)	-52.0, -3.0	

Tabla 105. Comparación de la diferencia del bloque 1 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (independiente)

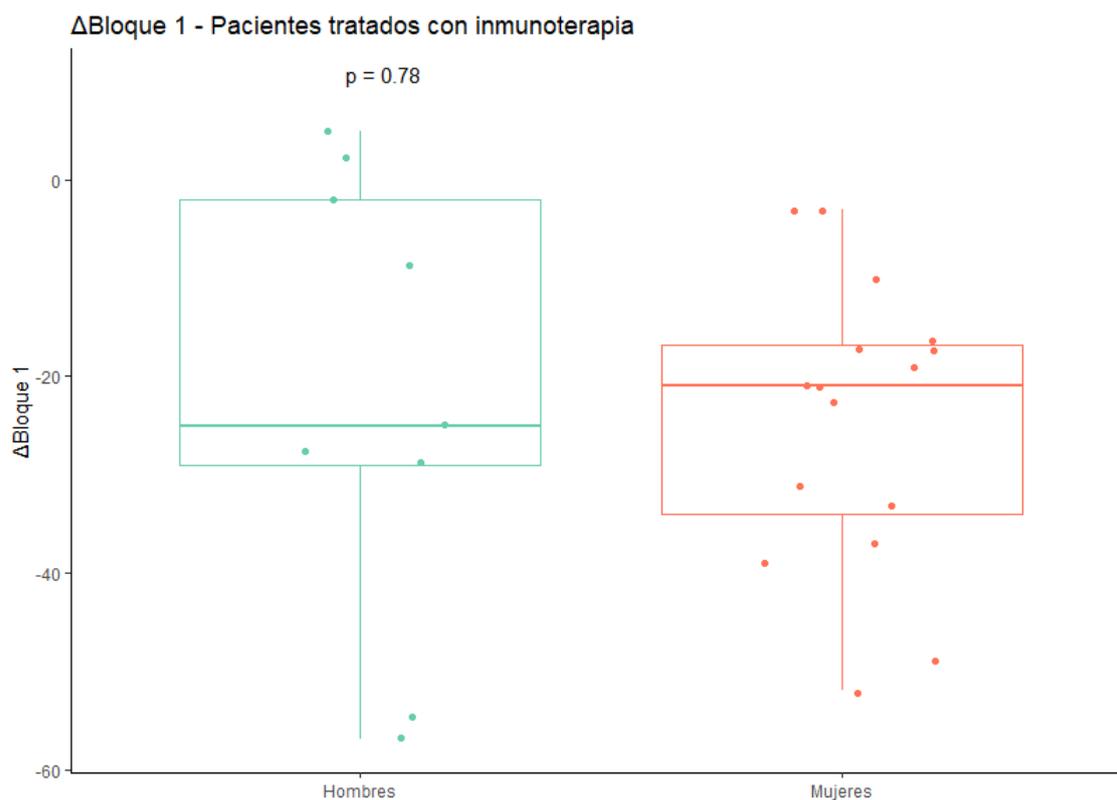


Figura 89. Comparación de la diferencia del bloque 1 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

○ **Bloque 2.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor¹
Bloque 2 pre tratamiento HOMBRES (CASOS)	35.6 (8.4)	40.0 (35.0, 41.0)	21.0, 42.0	0.459
Bloque 2 pre tratamiento MUJERES(CASOS)	34.4 (10.1)	36.0 (34.8, 39.3)	0.0, 42.0	

Tabla 106. Comparación del bloque 2 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.¹ prueba U de Mann-Whitney

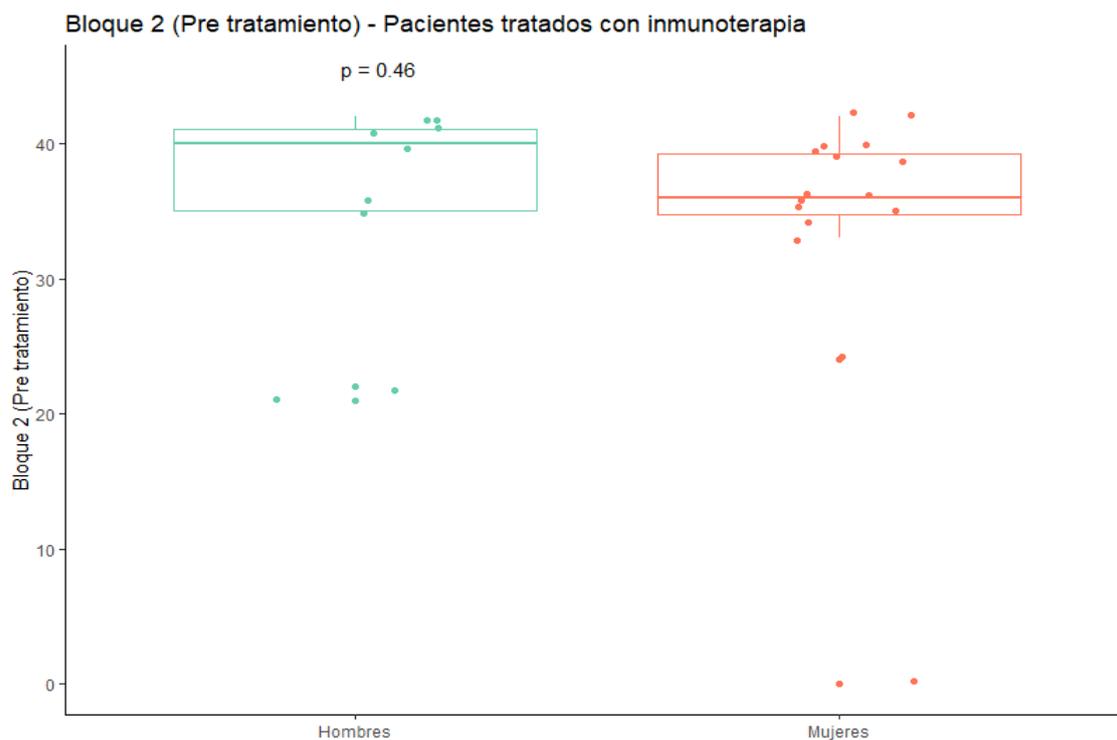


Figura 90. Comparación del bloque 2 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 2 pre tratamiento HOMBRES (CONTROLES)	34.3 (11.3)	38.5 (30.8, 42.0)	18.0, 42.0	0.721
Bloque 2 pre tratamiento MUJERES (CONTROLES)	32.8 (11.0)	36.0 (33.0, 39.5)	7.0, 42.0	

Tabla 107. Comparación del bloque 2 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.¹ prueba U de Mann-Whitney

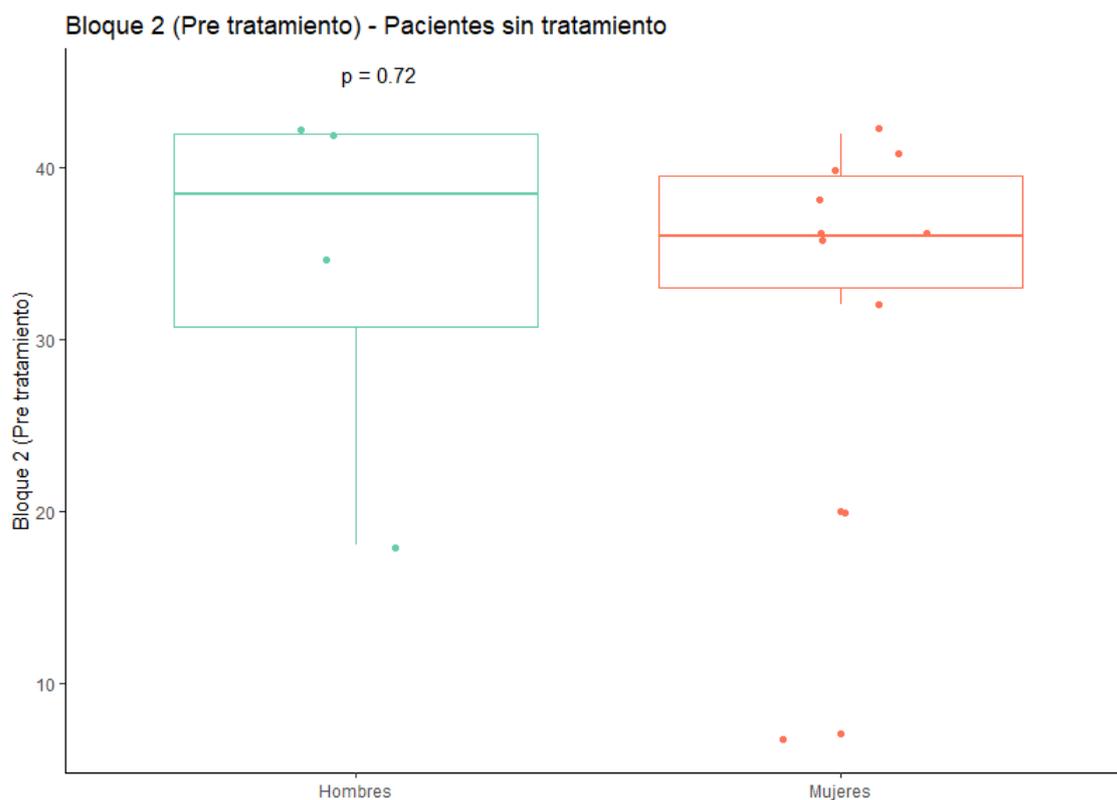


Figura 91. Comparación del bloque 2 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 2 pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES (CASOS)	-10.3 (11.4)	-12.0 (-12.0, -2.0)	-33.0, 5.0	0.791
Diferencia Bloque 2 pre tratamiento / post tratamiento MUJERES (CASOS)	-9.1 (11.2)	-7.0 (-14.5, -1.8)	-31.0, 13.0	

Tabla 108. Comparación de la diferencia del bloque 2 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo. ¹ prueba de T de Student (independiente)

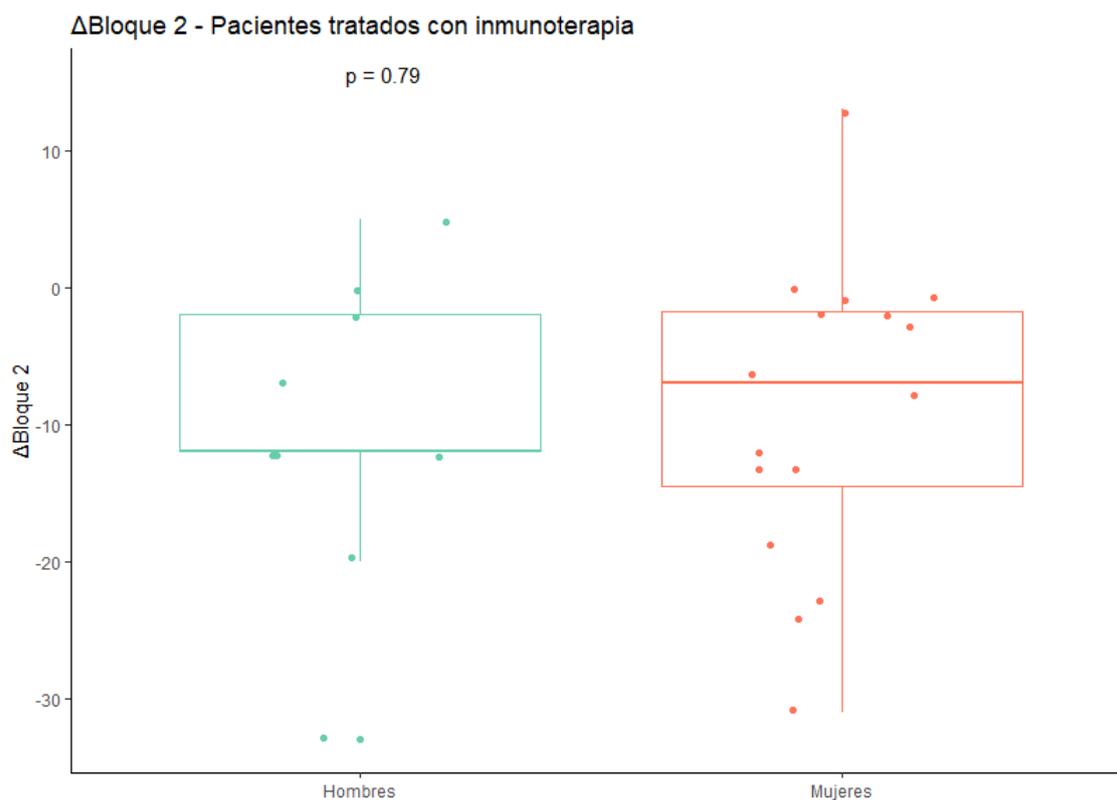


Figura 92. Comparación de la diferencia del bloque 2 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

○ **Bloque 3.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 3 pre tratamiento HOMBRES (CASOS)	36.4 (7.6)	35.0 (32.0, 44.0)	24.0, 46.0	0.542
Bloque 3 pre tratamiento MUJERES(CASOS)	38.3 (6.5)	38.5 (35.0, 42.0)	28.0, 48.0	

Tabla 109. Comparación del bloque 3 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.¹ prueba de T de Student (independiente)

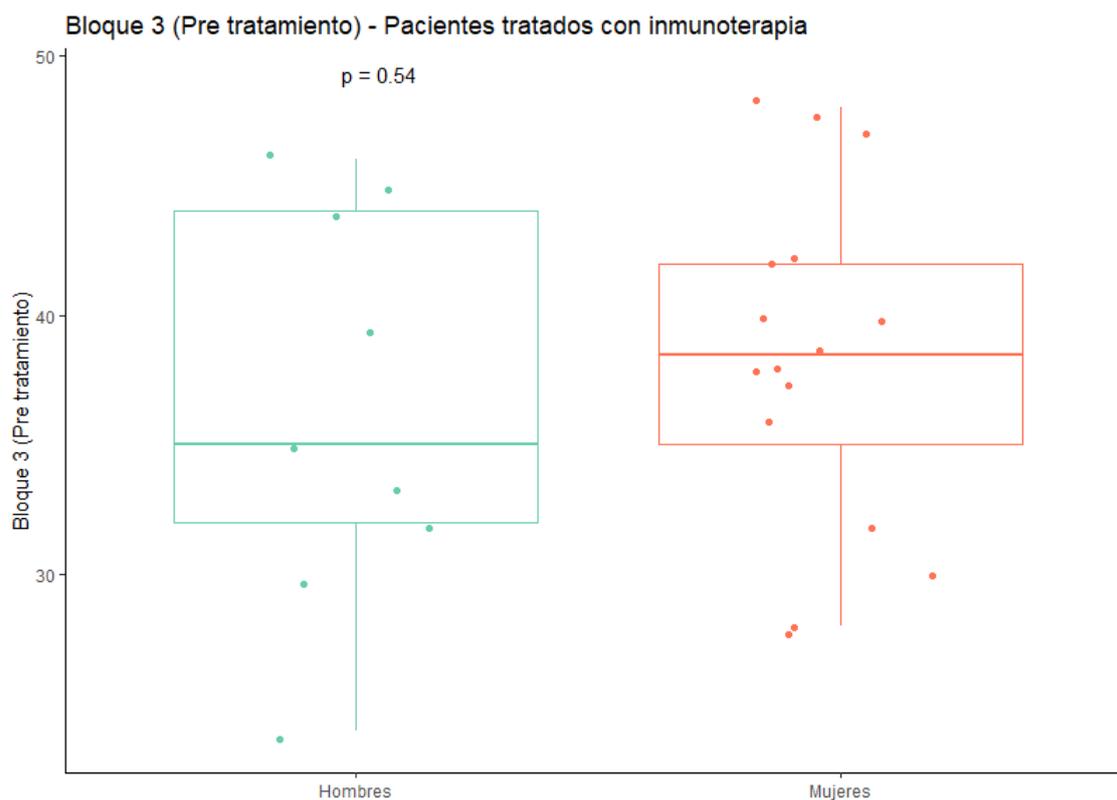


Figura 93. Comparación del bloque 3 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 3 pre tratamiento HOMBRES (CONTROLES)	37.5 (12.9)	41.5 (34.0, 45.0)	19.0, 48.0	0.479
Bloque 3 pre tratamiento MUJERES (CONTROLES)	33.0 (13.7)	39.5 (27.5, 42.8)	8.0, 47.0	

Tabla 110. Comparación del bloque 3 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.¹ prueba U de Mann-Whitney

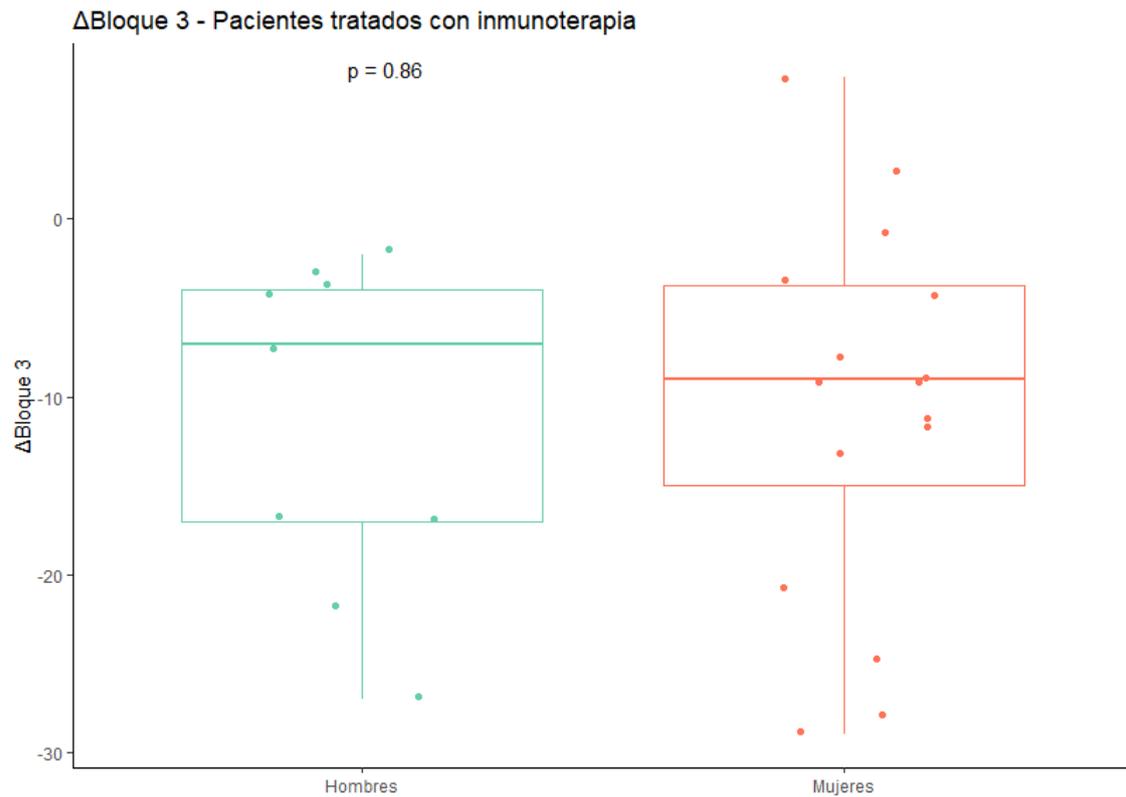


Figura 94. Comparación del bloque 3 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 3 pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES (CASOS)	-11.4 (9.4)	-7.0 (-17.0, -4.0)	-27.0, -2.0	0.856
Diferencia Bloque 3 pre tratamiento / post tratamiento MUJERES (CASOS)	-10.7 (10.7)	-9.0 (-15.0, -3.8)	-29.0, -8.0	

Tabla 111. Comparación de la diferencia del bloque 3 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo¹ prueba de T de Student (independiente)

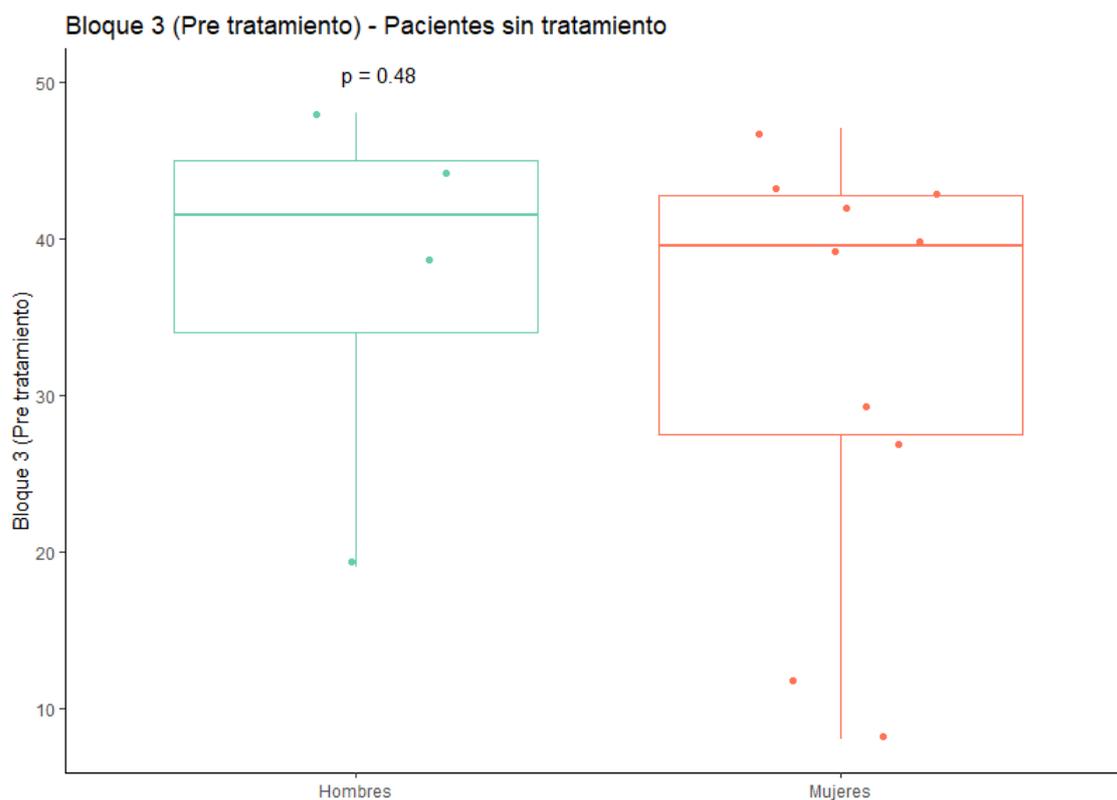


Figura 95. Comparación de la diferencia del bloque 3 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo

○ **Bloque 4.**

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 4 pre tratamiento HOMBRES (CASOS)	16.2 (1.8)	17.0 (14.0, 18.0)	14.0, 18.0	0.091
Bloque 4 pre tratamiento MUJERES (CASOS)	17.4 (1.0)	18.0 (17.0, 18.0)	15.0, 18.0	

Tabla 112. Comparación del bloque 4 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo¹ prueba U de Mann-Whitney

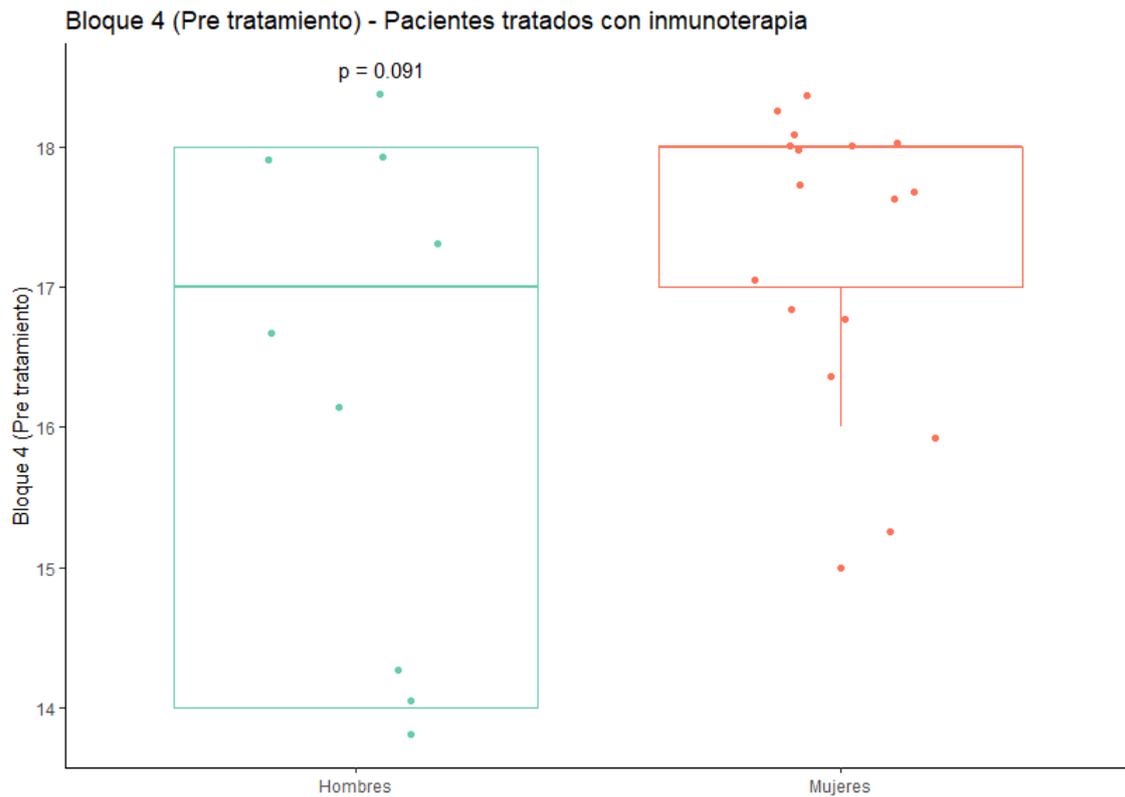


Figura 96. Comparación del bloque 4 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Bloque 4 pre tratamiento HOMBRES (CONTROLES)	13.5 (7.1)	16.5 (12.0, 18.0)	3.0, 18.0	0.941
Bloque 4 pre tratamiento MUJERES (CONTROLES)	14.0 (4.9)	15.5 (12.3, 18.0)	3.0, 18.0	

Tabla 113. Comparación del bloque 4 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control. ¹ prueba U de Mann-Whitney

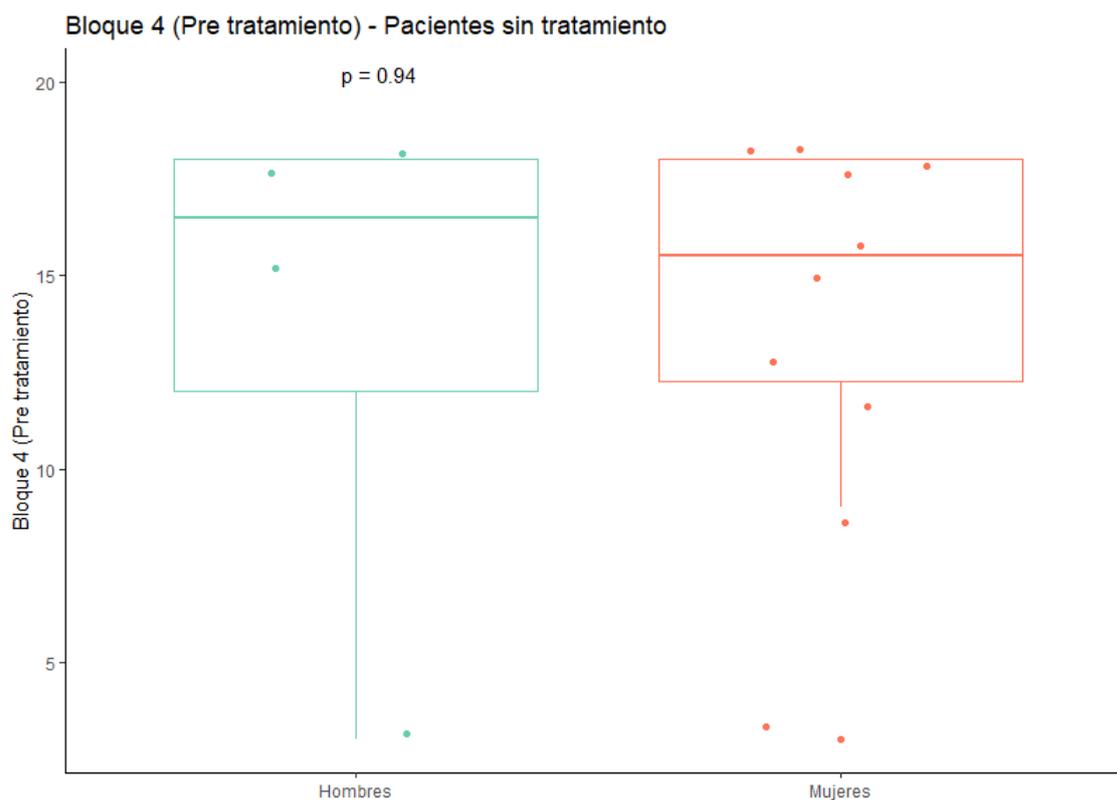


Figura 97. Comparación del bloque 4 pretratamiento entre hombres y mujeres en el grupo control.

	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	p. valor ¹
Diferencia Bloque 4 pre tratamiento / post tratamiento HOMBRES (CASOS)	-5.3 (5.4)	-4.0 (-8.0, -3.0)	-15.0, 2.0	0.798
Diferencia Bloque 4 pre tratamiento / post tratamiento MUJERES (CASOS)	-5.7 (5.0)	-7.0 (-10.3, -2.3)	-11.0, 3.0	

Tabla 114. Comparación de la diferencia del bloque 4 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo¹ prueba U de Mann-Whitney

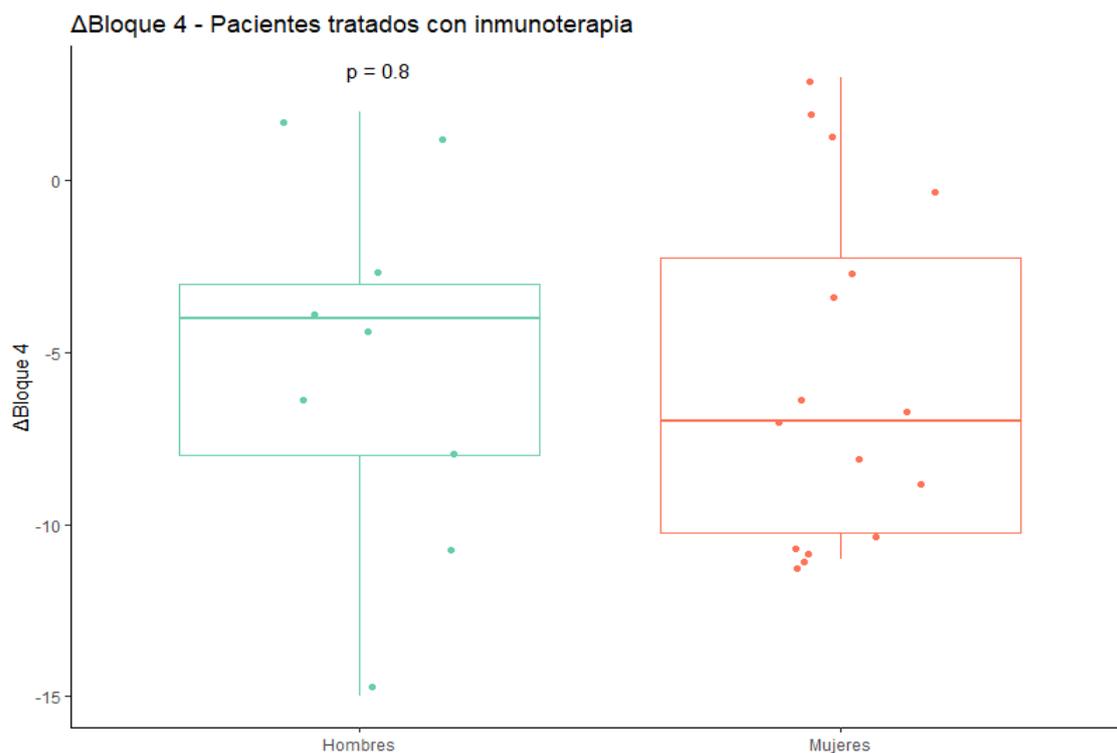


Figura 98. Comparación de la diferencia del bloque 4 tras tratamiento entre hombres y mujeres en el grupo activo.

4.2.3.5 Comparación por edad.

Al igual que con el sexo, también se ha analizado si existen diferencias en los resultados del test de calidad de vida según la edad de los pacientes, no encontrando resultados significativos ni de manera global ni relacionados con los distintos bloques del test. (Tabla 115-119)(Figura 99-103)

- **Puntuación total.**

	Coefficiente correlación de Pearson	p. valor¹
<i>Diferencia Test de calidad de vida pre tratamiento / post tratamiento (CASOS) vs. EDAD</i>	0.118	0.574

Tabla 115. Comparación de la diferencia de la calidad de vida tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo. ¹ test de correlación de Pearson

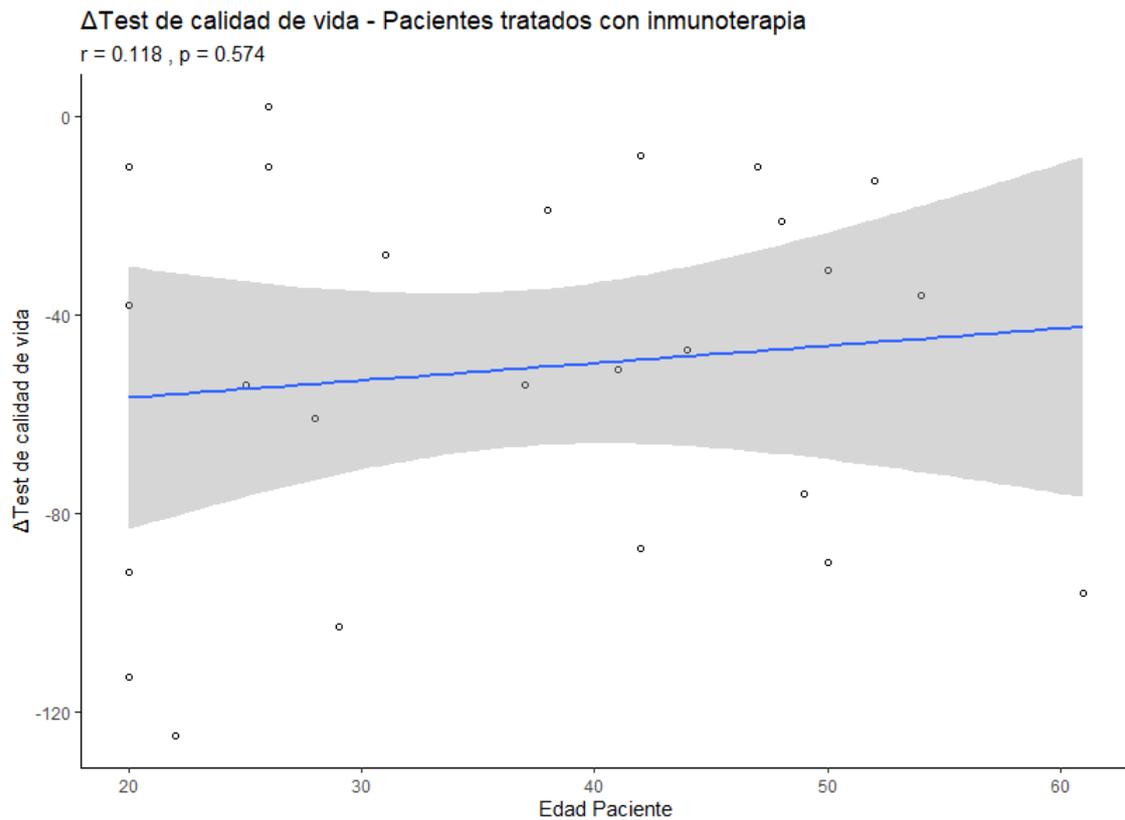


Figura 99. Comparación de la diferencia de la calidad de vida tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo.

- **Puntuación por bloques.**

- **Bloque 1.**

	Coefficiente correlación	p. valor¹
<i>Diferencia Bloque 1 pre tratamiento / post tratamiento (CASOS) vs EDAD</i>	0.134	0.524

Tabla 116. Comparación de la diferencia del bloque 1 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo. ¹ test de correlación de Pearson

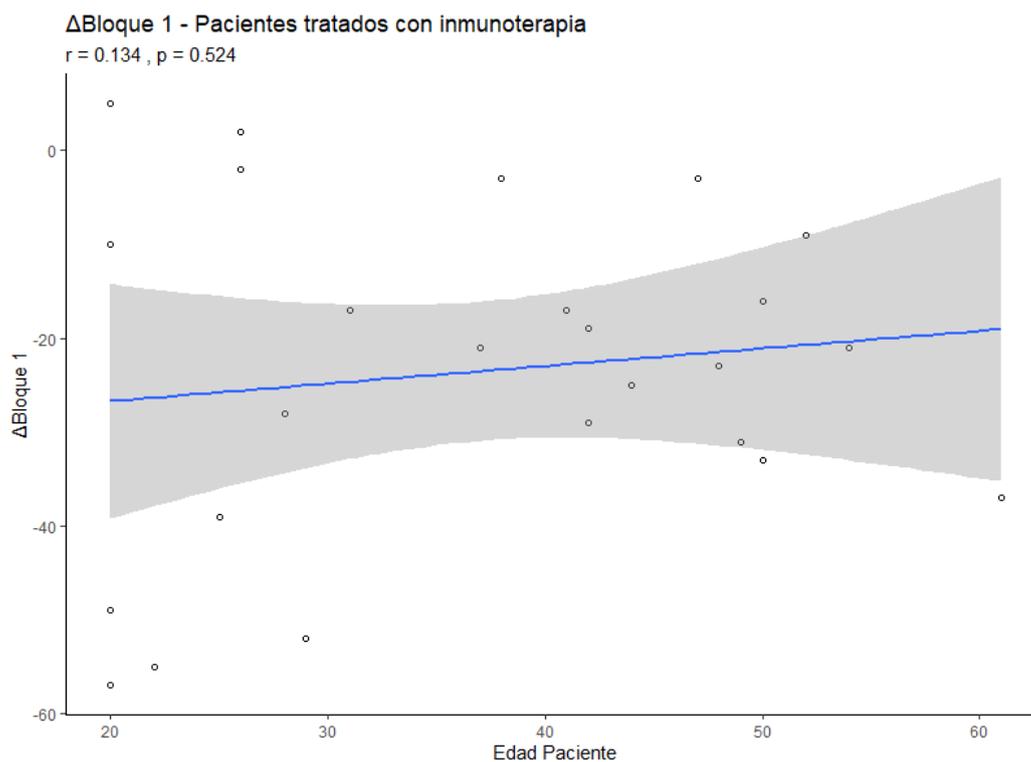


Figura 100. Comparación de la diferencia del bloque 1 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo.

○ **Bloque 2.**

	Coefficiente correlación	p. valor¹
<i>Diferencia Bloque 2 pre tratamiento / post tratamiento (CASOS) vs EDAD</i>	0.172	0.410

Tabla 117. Comparación de la diferencia del bloque 2 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo. ¹ test de correlación de Pearson

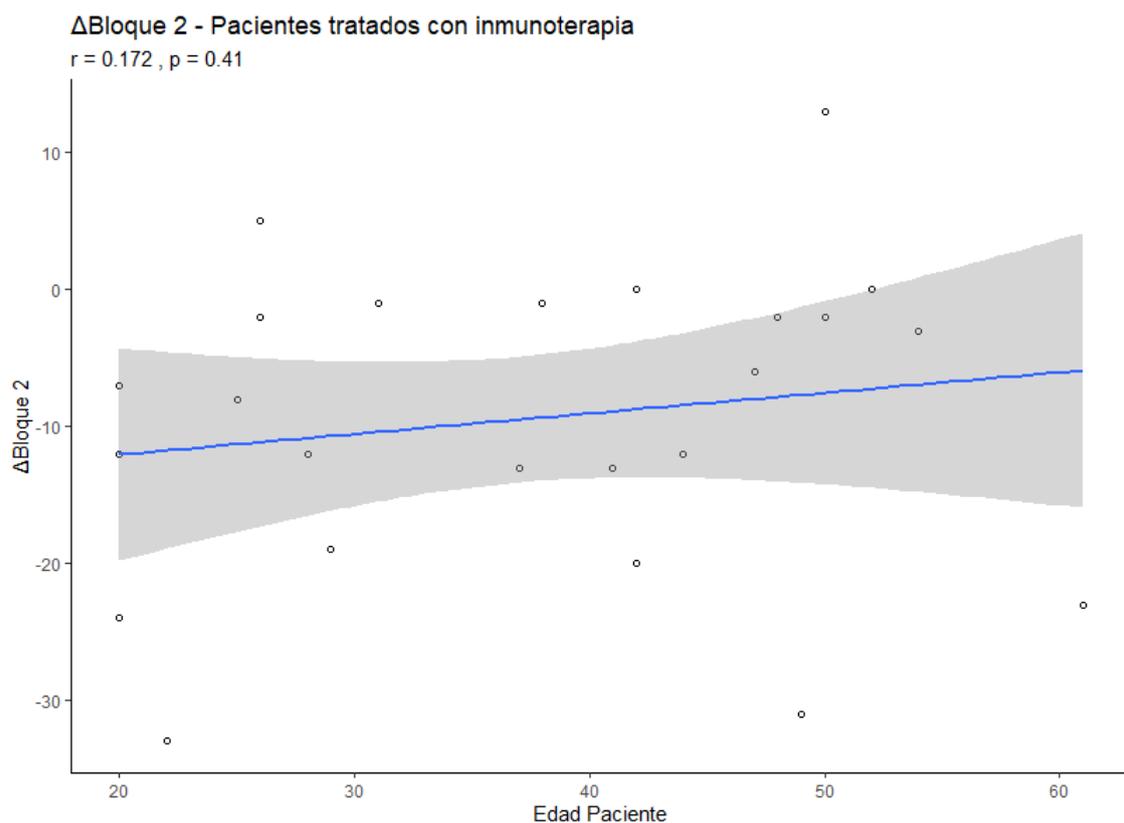


Figura 101. Comparación de la diferencia del bloque 2 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo.

○ **Bloque 3.**

	Coefficiente correlación	p. valor¹
<i>Diferencia Bloque 3 pre tratamiento / post tratamiento (CASOS) vs EDAD</i>	0.098	0.640

Tabla 118. Comparación de la diferencia del bloque 3 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo¹ test de correlación de Pearson

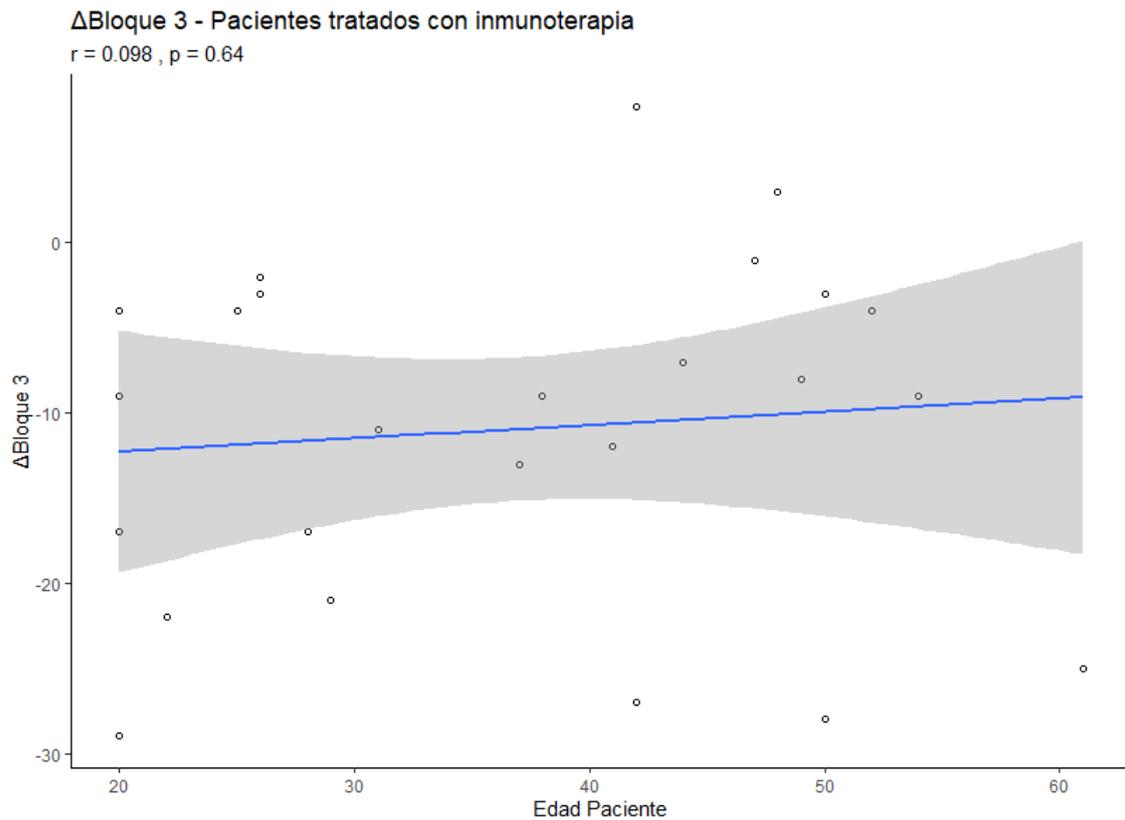


Figura 102. Comparación de la diferencia del bloque 3 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo.

○ **Bloque 4.**

	Coeficiente correlación	p. valor¹
<i>Diferencia Bloque 4 pre tratamiento / post tratamiento (CASOS) vs EDAD</i>	0.100	0.633

Tabla 119. Comparación de la diferencia del bloque 4 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo. ¹ test de correlación de Pearson

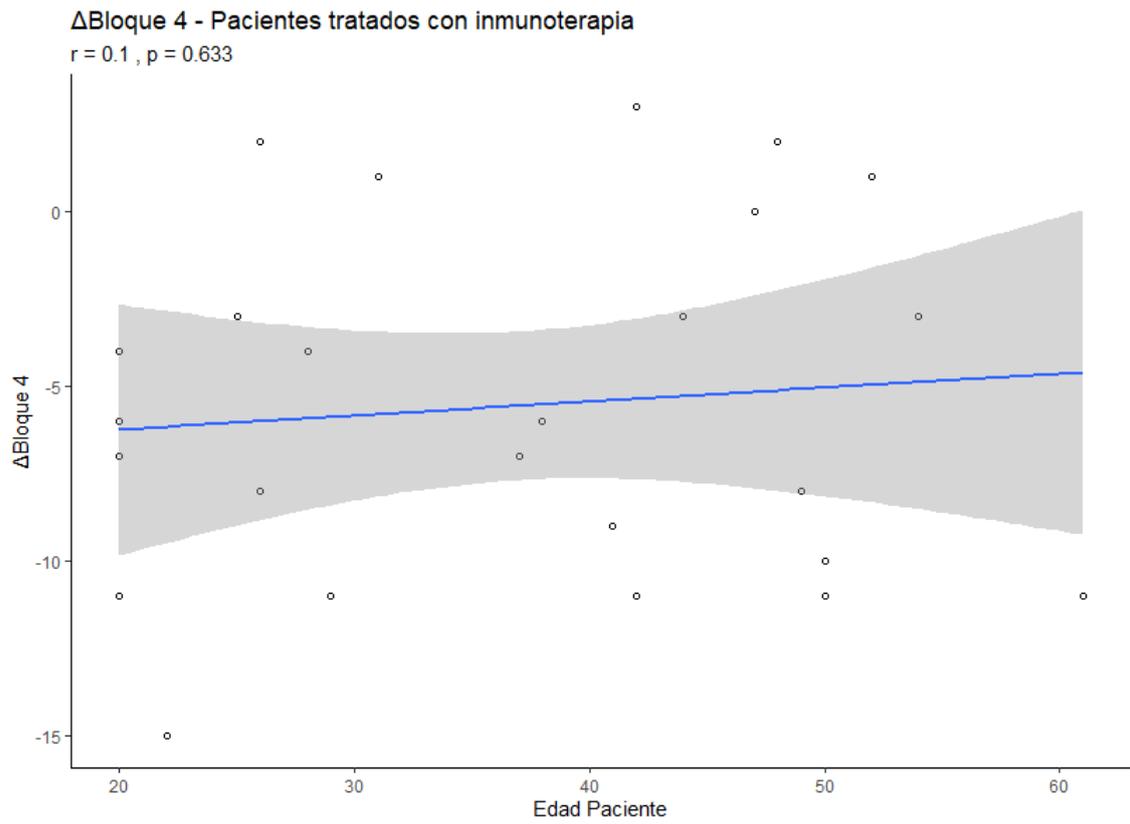


Figura 103. Comparación de la diferencia del bloque 4 tras el tratamiento según la edad de los pacientes en el grupo activo.

5. DISCUSIÓN.

La alergia a alimentos es una de las áreas de la alergología que más ha evolucionado en los últimos años, debido a un aumento de su prevalencia y a las mejoras en los mecanismos diagnósticos de los que disponemos para esta patología. Según Alergológica 2015, la prevalencia de alergia a los alimentos en los últimos 20 años se ha triplicado, pasando del 3,6% en 1992 al 11,4% en 2015 (19).

Desde hace varios años se realizan determinaciones y análisis moleculares (disponibles en formatos de micromatrices [ImmunoCAP ISAC®, Thermo Fisher] o de forma individual [ImmunoCap]) para el diagnóstico de alergia a alimentos basados en la detección de alérgenos y proteínas implicadas en las reacciones alérgicas, lo que ha permitido concretar y describir nuevos síndromes de alergia alimentaria, tales como el síndrome LTP, que es el que nos ocupa para el desarrollo de este trabajo. La EAACI publicó la Guía del usuario de Alergología Molecular en mayo de 2016 (243). Existen además varias bases de datos con acceso libre, que contienen información sobre todos los alérgenos reconocidos oficialmente, entre ellas destacan AllFam (244), la base de datos de la nomenclatura de alérgenos de la OMS/Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) (245), Allergen Online (246) y Allergome (247), entre otras.

El síndrome LTP es una enfermedad muy frecuente en el sur de Europa y en el área Mediterránea, influido por factores medioambientales, hábitos alimenticios y co-sensibilización a alérgenos polínicos y/o panalérgenos vegetales (215-217). Es una patología muy heterogénea tanto al nivel clínico como en sus perfiles moleculares, pero con una base común clara y bien caracterizada, que es la sensibilización a proteínas transportadoras de lípidos no específicas presentes en alimentos vegetales y pólenes. A raíz de esta sensibilización primaria a alimentos o pólenes, se producen reacciones de reactividad cruzada que conllevan a sensibilizaciones secundarias de nuevos alimentos y pólenes que comparten en su estructura dichas proteínas transportadoras de lípidos. Esta sucesión de reacciones cruzadas son las que determinan la gravedad del síndrome en cada paciente concreto, pudiendo presentarse tanto de manera leve como moderada o grave e incluso con afectación sistémica importante, e ir modificando esta expresión clínica de manera progresiva a lo largo de los años para cada paciente.

La detección de los alimentos y proteínas implicadas en las reacciones alérgicas, así como la determinación de un diagnóstico adecuado, son el primer paso para poder instaurar un tratamiento correcto para el paciente. El tratamiento de elección hasta la actualidad es el manejo de las reacciones agudas a corto y largo plazo y la retirada del alimento implicado en las reacciones, lo que ocasiona, en pacientes que padecen síndromes de alergia alimentaria múltiple, la retirada de un número importante de alimentos, lo cual puede ocasionar un déficit nutricional importante y un empeoramiento en su calidad de vida.

Desde 2015 está comercializada una ITE para este síndrome, se trata de una ITE sublingual con extracto de melocotón cuantificado en *Pru p 3* "SLIT-melocotón®" (50 µg *Pru p 3*/ml) (ALK-Abelló S.A., Madrid, España), pero actualmente no se disponen de suficientes estudios sobre eficacia y seguridad, aunque los estudios realizados presentan unos resultados prometedores. Disponemos de un estudio publicado recientemente por Gómez y colaboradores (228) en el que se evaluaron los efectos de la ITE durante un año de tratamiento observándose una mejoría estadísticamente significativa respecto al grupo control al comparar el tamaño de la pápula mediante prick test, el aumento del umbral en la prueba de provocación doble ciego y cambios inmunológicos como la disminución IgE específica a *Pru p 3*, el aumento de los niveles de IgG4 específica a *Pru p 3* y el aumento de la relación IgG4/IgE específica a *Pru p 3*. Estos datos concuerdan con los de otro estudio previo realizado por Fernández-Rivas y colaboradores (227) tras 6 meses de tratamiento con SLIT-melocotón®, aunque en este trabajo se excluyeron pacientes con clínica grave y sistémica, por tratarse de uno de los primeros estudios realizados en estos pacientes.

Con este trabajo, se ha querido estudiar la evolución de pacientes con alergia alimentaria grave por síndrome LTP, diagnosticados en el servicio de Alergología del Hospital Reina Sofía, a los que se les ha instaurado tratamiento con SLIT melocotón durante 3 años. Con este fin, se les ha realizado un estrecho seguimiento de la patología y evolución de la misma mediante determinaciones analíticas, pruebas de exposición controlada, eliminación de dietas restrictivas respecto a alérgenos y test de calidad de vida, con el objetivo de determinar la eficacia y duración del tratamiento disponible para esta enfermedad y responder las preguntas de investigación planteadas al inicio del estudio.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó al inicio de éste, una anamnesis detallada sobre clínica respiratoria y alimentaria presentada, una amplia batería de prick-tests con neumoaérgenos y alimentos, así como prick-test con alimentos naturales, analítica al

inicio con valores de IgE total, IgE específica a *Pru p 3* e IgG4 específica a *Pru p 3* y test de calidad de vida. A todos los pacientes se les retiraron de la dieta los alimentos implicados en las reacciones y todos fueron informados sobre la posibilidad de tratamiento con SLIT melocotón®; los pacientes que no quisieron iniciar el tratamiento se incluyeron en el grupo control y a los pacientes que sí que iniciaron el tratamiento se les solicitó una prueba de microarray y se incluyeron en el grupo activo del estudio. La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio es de 36,9 años, con un predominio del sexo femenino, como ya se viene observado en otras líneas de trabajo publicadas (98, 248, 249).

La clínica respiratoria analizada fue dividida en rinitis o rinitis y asma concomitante (tabla 9). En el grupo activo 2/3 de los pacientes presentan clínica respiratoria asociada a la clínica alimentaria, y en el grupo control solo 1/3 de los pacientes presentan clínica respiratoria; observándose en ambos grupos un predominio leve de pacientes que presentan solamente rinitis frente a aquellos pacientes que presentan rinitis y asma; acorde con las características de los síndromes de alergia polen-alimentos. De los neumoaérgenos analizados en los pacientes (Tabla 10) se observó un predominio de sensibilizaciones a artemisa y olivo frente al resto de pólenes, similares a datos presentados en trabajos previos realizados para el fenotipaje de pacientes con síndrome LTP (98, 250). Además de los neumoaérgenos que contienen LTP se analizó también el grupo de las chenopodiáceas, ya que, aunque no se han descrito LTP en la estructura de estos pólenes, en la muestra de pacientes de este estudio se observó una alta sensibilización a los mismos por lo que se incluyeron en el análisis y merece la pena tenerlos en cuenta en futuros estudios. Respecto a la relación entre la edad y el sexo de los pacientes y la sensibilización a pólenes, no se encontró ninguna relación significativa (tablas 43-50). Tampoco se observó ninguna relación entre los datos analíticos al inicio y post-tratamiento (IgE total, IgE específica a *Pru p 3* e IgG4 específica a *Pru p 3*) y la sensibilización a pólenes con LTP (Tabla 51-62). Al analizar los pólenes de manera individual y relacionarlos con la alergia alimentaria, no se encontraron resultados significativos al respecto, por lo que con los datos disponibles no podemos determinar actualmente perfiles de sensibilización a pólenes que nos determinen la gravedad del síndrome LTP y de la clínica alimentaria, aunque al tratarse de una muestra de pacientes limitada podría verse afectado dicho resultado.

El papel de la sensibilización de pólenes que contienen LTP en la gravedad clínica ya ha sido estudiado anteriormente, con discrepancia en los resultados. Moreno y colaboradores (98) sí que refieren en sus estudios una relación directamente proporcional (aunque no estadísticamente significativa) entre los valores de IgE específica a *Art v3* (artemisa) y *Pla a 3*

(plátano de sombra) y la gravedad clínica; Basañaga y colaboradores (251) describen valores más elevados de *Pla a 3* (plátano de sombra) y *Art v 3* (artemisa) en paciente con síndrome LTP sintomáticos frente a aquellos asintomáticos, aunque con independencia de la gravedad clínica presentada. Por otro lado, tanto Pastorello y colaboradores (252) como Muñoz y colaboradores (253) no encuentran relación entre la sensibilización a determinados pólenes con LTP y la gravedad clínica del síndrome LTP.

Respecto a los síntomas relacionados con la ingestión de alimentos solamente se incluyeron en el estudio pacientes con manifestaciones clínicas graves ya se tratara de urticaria y angioedema o anafilaxia, no encontrándose relación entre la gravedad clínica y el sexo o la edad de los pacientes (Tablas 33-36) ni entre la gravedad clínica y los valores analíticos al inicio y post-tratamiento (IgE total, IgE específica a *Pru p 3* e IgG4 específica a *Pru p 3*) (Tablas 37-42). Para el análisis de los alimentos implicados en las reacciones, éstos fueron divididos en 5 grupos (frutas, frutos secos, verduras, legumbres y cereales) que son los grupos de alimentos vegetales en los que se han descrito LTP. Los grupos de alimentos más frecuentemente implicados en las reacciones en nuestro estudio fueron las frutas y los frutos secos, seguidos de las verduras y los cereales y por último, el menos frecuente, las legumbres. Al analizar la relación entre los distintos grupos de alimentos y la clínica de alergia alimentaria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el grupo de alimentos y la gravedad clínica (Tabla 65), mostrando que era igual de probable que los pacientes presentaran tanto anafilaxia como solo urticaria/angioedema con todos los grupos de alimentos. En otros estudios publicados, sí que se ha relacionado la posibilidad de presentar reacciones más graves según el número de alimentos con LTP a los que esté sensibilizado el paciente y cuanto más elevado sea el valor de IgE específica a *Pru p 3* (248). Destacar que en el presente estudio, solamente están incluidos pacientes con clínica moderada y grave, por lo que los resultados pueden verse influenciados por este criterio de selección, y posiblemente si se analizara una cohorte con una variedad clínica más amplia, los datos observados serían diferentes y permitirían relacionar los grupos de alimentos con la presentación clínica.

Por otro lado, sí que se ha observado una relación estadísticamente significativa entre los pacientes que están sensibilizados y presentan clínica alimentaria con las verduras y la clínica de asma, siendo interesante ampliar los estudios sobre este campo y definir si el asma en estos pacientes está causada por proteínas volátiles que puedan estar presentes en las verduras como ya se han descrito anteriormente en pacientes con asma ocupacional por lechuga (254) y como sucede con algunos cereales tales como el trigo y el arroz, ambos con clínica de alergia

respiratoria asociada a alérgenos del alimento inhalados (255, 256) o si la clínica de asma está ocasionada por neumoaérgenos que contienen LTP y cuáles de ellos presentarían una relación más estrecha con las verduras.

Respecto a la implicación de los cofactores en la alergia alimentaria, hay numerosos estudios donde ya se ha visto la relación existente entre éstos y las reacciones alérgicas graves (150-153). Uno de los síndromes más estudiados respecto a la implicación de los cofactores es la anafilaxia por ingestión de trigo dependiente de ejercicio. En este cuadro, los pacientes presentan episodios de anafilaxia al realizar esfuerzos físicos después de ingerir alimentos elaborados con harina de trigo. La omega-5-gliadina es el alérgeno responsable en la mayoría de los casos (150). En el presente trabajo se analizó la relación de los cofactores (AINE y ejercicio) con la clínica de anafilaxia, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la anafilaxia y los AINE (Tabla 63), no así con el ejercicio (Tabla 64), en concordancia con otras líneas de trabajo (28, 251). En otros estudios publicados sí que se ha demostrado relación entre la clínica alimentaria grave y el ejercicio como cofactor (98, 257).

El objetivo principal de este estudio es analizar la efectividad a largo plazo del tratamiento SLIT melocotón[®] que los pacientes han recibido durante 3 años. Al inicio del tratamiento, a todos los pacientes del estudio se les solicitaron como determinaciones analíticas IgE total, IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru p 3. Estas determinaciones se repitieron nuevamente al año de tratamiento en el grupo activo previo a la realización de la prueba de provocación, y finalmente en todos los pacientes a los 3 años del estudio. Tras el análisis estadístico, en el grupo activo se observó una disminución de los valores de IgE específica a Pru p 3 al inicio y al final del tratamiento y un aumento de IgG4 específico a Pru p 3, ambos estadísticamente significativos (Tablas 18, 19). Estos datos concuerdan con los estudios previos (227-228) y se demuestra que el aumento de la relación IgG4/IgE específica a Pru p 3 se observa también a los 3 años de tratamiento.

Los pacientes del grupo activo fueron sometidos a una prueba de provocación oral al año de tratamiento. Antes de realizar la prueba de provocación, se les solicitó nuevamente determinaciones de IgE específica a Pru p 3 e IgG4 específica a Pru p 3, observándose que el aumento significativo de IgG4 se produce al año de tratamiento y sin embargo, la disminución de los valores de IgE específica a Pru p 3, aunque ya se observa al año, no es estadísticamente significativa hasta los 3 años (Tablas 20-23). Es importante tener en cuenta estos datos a la hora de programar una prueba de provocación en los pacientes, ya que la prueba de

provocación puede suponer un riesgo real si el tratamiento no ha sido lo suficientemente efectivo hasta ese momento, por lo que para valorar el momento oportuno de realización de la misma hemos de tener en cuenta que se haya producido un aumento de IgG4 específica a Pru p 3 que actúe como factor protector (78, 79) y que el paciente no haya presentado, al menos en los últimos 6 meses, ninguna reacción con alimentos nuevos.

En el grupo control, al analizar los datos analíticos al inicio y al final de estudio, no se observó una disminución de IgE específica a Pru p 3, pero sí que se observó un aumento de IgG4 específica a Pru p 3 tras 3 años de evolución del estudio, a pesar de no haber llevado estos pacientes tratamiento inmunomodulador (Tabla 25-26). Este aspecto es importante para futuras líneas de investigación que nos permitan dilucidar si este aumento de IgG4 significativo adquiere, al igual que en el grupo activo, un papel protector frente a reacciones alérgicas, cuál es el mecanismo mediante el que se produce este aumento en pacientes sin tratamiento y con dieta de exclusión de alérgenos, y la relevancia real de las subclases de IgG en las enfermedades alérgicas y los mecanismos de desensibilización.

Para la prueba de provocación realizada al año de tratamiento, se utilizó una receta basada en las recetas de enmascaramiento propuestas por el comité de alimentos de la SEAIC. Estas recetas ya han sido utilizadas en trabajos anteriores (258) aunque como prueba de diagnóstico, en el que se concluyó que no aportaba la sensibilidad ni especificidad suficientes para poder ser usado como prueba gold estándar para valorar la repercusión clínica del alérgeno (profilina en este caso) en pacientes sensibilizados, a diferencia del uso de profilina purificada, tanto en provocación oral como inhalada. En nuestro estudio la prueba de provocación o exposición controlada se ha realizado tras el inicio del tratamiento, para valorar la efectividad de este, no encontrándose reacciones de ningún tipo en nuestros pacientes y siendo bien tolerada por todos ellos, por lo que sí que podemos considerar esta prueba de utilidad para evaluar efectividad del tratamiento, junto con los datos analíticos, siempre previos a la realización de la exposición. En otros estudios donde se han realizado pruebas de exposición controlada para LTP (98), se ha utilizado zumo comercial envasado Granini®, y aunque han descrito buenos resultados, uno de los problemas principales de los zumos comerciales, es la variabilidad de los resultados de cuantificación obtenidos tras analizar diferentes lotes del mismo zumo (259, 260). Aun así la variabilidad en la cantidad de Pru p 3 en el melocotón y los alimentos procesados que lo contienen, ya ha sido descrita previamente por Duffort y colaboradores (260), quienes analizaron varios lotes de melocotones frescos concluyendo que la cantidad media de Pru p 3 por kilogramo de fruta de melocotón era 16.50

mg (rango 3.8–23.9 mg), lo que en un melocotón de 200 gr aproximadamente equivale a 3300 µg de Pru p 3 por gramo de fruta (rango 760- 4780 µg/gr), siendo la cantidad de Pru p 3 diez veces mayor en la piel que en la pulpa. Teniendo en cuenta estos datos, la prueba de provocación de este estudio se realizó con una pieza de melocotón completo, con piel, recolectada en la zona de levante en los meses de Agosto-Septiembre para asegurarnos una concentración adecuada de Pru p 3. Tras finalizar el tratamiento a los 3 años, se les suspendió el tratamiento con SLIT melocotón® y se les indicó continuar con zumo de melocotón comercial (en nuestro caso Don Simón® 100% melocotón [100 ml] con una media de 6 µg/ml de Pru p 3) 2-3 veces por semana, lo que equivaldría a 600 µg de Pru p 3 por toma, y 1800 µg a la semana, asegurándonos así una ingesta regulada de Pru p3 tras finalizar el tratamiento, que nos permitió reintroducir en todos los pacientes del grupo activo del estudio una dieta sin restricción de alérgenos; por tanto estos pacientes reiniciaron una dieta rica en alimentos vegetales con los que previamente habían presentado síntomas de alergia alimentaria, sin ningún tipo de complicación y manteniendo de manera semanal una ingesta de Pru p 3 accesible y económica.

Si revisamos los datos analíticos de los pacientes de manera individual (Tabla 15), encontramos que tres de ellos, no presentaban niveles de IgE específicos a Pru p 3 > de 0,35 kU/l, pero sí que presentaban prick test positivos > 3 mm para extracto de Pru p 3 y otros alimentos que contienen LTP, además de clínica compatible con síndrome LTP, por eso fueron incluidos en el estudio. Aunque estos pacientes fueron diagnosticados y tratados como síndrome LTP, con buenos resultados, es importante considerar que uno de los posibles motivos por los que los resultados analíticos fueran negativos para IgE específica a Pru p 3 sería una sensibilización a alguno de los otros alérgenos del melocotón como alérgeno principal causante de la clínica y que la co-sensibilización a varios componentes hayan ocasionado una respuesta a prick con Pru p 3 positiva, sin ser este el alérgenos principal implicado en las reacciones. Existen diversos estudios que han analizado los diferentes componentes del melocotón. Ando y colaboradores (261) estudiaron los distintos componentes moleculares para predecir la gravedad de la alergia al melocotón en función de la presencia de anticuerpos específicos de IgE contra estos componentes. Se encontraron títulos altos de anticuerpos frente a Pru p 1 y 4 en los pacientes con reacciones locales y anticuerpos contra Pru p 7 altos en el grupo de pacientes con reacciones sistémicas. Se detectó sensibilización a Pru p 2 y 3, pero limitada en todos los pacientes.

Respecto a *Pru p 7*, uno de los componentes alergénicos del melocotón, se trata de una proteína reguladora por giberelina (GRP); estas GRP son pequeñas proteínas catiónicas con propiedades antimicrobianas que se conservan en una amplia gama de plantas. Algunas GRP en frutas y pólenes se han identificado como alérgenos, entre los que destacan *Pru p 7* del melocotón, *Pru m 7* del albaricoque japonés, *Cit s 7* de la naranja, *Pun g 7* de la granada y *Cup s 7* del ciprés. Las características clínicas de las alergias a las GRP de las frutas incluyen con frecuencia reacciones sistémicas, alergias a múltiples frutas y en ocasiones también son reacciones dependientes de cofactores. Las alergias a múltiples frutas pueden estar relacionadas con la reactividad cruzada entre los GRP. Se ha demostrado la reactividad cruzada entre algunas GRP de frutas. Además, la alergia a GRP induce síntomas clínicos peculiares, como opresión laríngea e hinchazón facial y especialmente edema de párpados, que se propuso como factor predictivo de alergia a *Pru p 7* (262-265).

Ehrenberg y colaboradores (265) estudiaron una población de pacientes sensibilizados a ciprés y con alergia a melocotón, en la que se observó una co-sensibilización a *Cup s 7* y *Pru p 7*, pudiendo resultar útiles para la identificación de pacientes con polinosis con riesgo de desarrollar alergia grave a la fruta. Por otro lado, Asero y colaboradores (266) estudiaron una población de 835 pacientes italianos sensibilizados al ciprés con alergia a melocotón para valorar cuantos pacientes estaban monosensibilizados a *Pru p 7*. 163 pacientes presentaron prick positivo a melocotón de los cuales 127 fueron excluidos del estudio por estar sensibilizados a *Pru p 3*, y solamente 24 pacientes fueron considerados monosensibilizados a *Pru p 7* de los cuales solo en 10 pacientes se detectó *Pru p 7* en inmunoCap; concluyendo por tanto que la sensibilización a *Pru p 7* en Italia es baja, aunque como solo se buscaba monosensibilización es posible que el número de pacientes sensibilizados este infravalorado al no haber tenido en cuenta posibles cosensibilizaciones de *Pru p 3* y *Pru p 7*. De los 3 pacientes de nuestro estudio con IgE específica a *Pru p 3* negativa, uno estaba sensibilizado frente a artemisa, el segundo frente a artemisa, olivo y chenopodiáceas y el tercero frente a plátano de sombra y ninguno de los tres presentaba sensibilización a ciprés, yendo esto en contra de una posible sensibilización a *Pru p 7*. Esta posible co-sensibilización no se analizó en este estudio ya que no fue uno de los objetivos propuestos, pero resulta importante plantearla y valorarla para futuros estudios en alergia a alimentos vegetales.

Actualmente los pacientes incluidos en el estudio continúan en seguimiento por el servicio de Alergología, todos los integrantes del grupo activo están tolerando una dieta completa con alimentos vegetales a los que previamente eran alérgicos, sin haber presentado hasta día de

hoy ninguna reacción con los mismos o nuevos alimentos, aunque estos pacientes siguen mostrando resultados positivos en prick-test frente a los alimentos implicados al inicio del trabajo de investigación. Se siguen solicitando de manera anual las mismas determinaciones analíticas para poder concluir en futuros estudios, durante cuánto tiempo se mantienen estas modificaciones inmunológicas una vez que los pacientes han finalizado el tratamiento específico y la efectividad del tratamiento a largo plazo. Los pacientes del grupo control dado los resultados obtenidos y debido al empeoramiento clínico presentado, han sido propuestos nuevamente para el inicio de SLIT-melocotón, siendo aceptado por la mayoría de ellos. El motivo por el que algunos pacientes han continuado sin tratamiento tras el estudio ha sido el económico.

Como objetivo secundario del estudio se quiso valorar la calidad de vida de los pacientes que habían recibido tratamiento frente a aquellos pacientes que no y valorar la evolución en los resultados del cuestionario durante los 4 años de seguimiento de los pacientes. A todos los pacientes del estudio se les realizó un test de calidad de vida al inicio y al final del tratamiento y a los pacientes del grupo activo se les volvió a realizar nuevamente al año tras haber finalizado el tratamiento y estar llevando una dieta sin restricciones. Todos los pacientes del grupo activo mejoran su calidad de vida de manera estadísticamente significativa tras finalizar el tratamiento y esta mejoría se mantiene e incluso progresa un año después de haber terminado el tratamiento, como se muestra en las tablas (Tabla 75-77). Al analizar los resultados por bloques se comprueba que los pacientes que sí han recibido tratamiento mejoran de manera significativa aspectos de la vida diaria respecto a su alergia alimentaria como el control en las restricciones dietéticas, el miedo a una exposición accidental a alérgenos o el impacto emocional que todo esto conlleva, mejorando así la salud relacionada con la alergia alimentaria y la CV de manera global (Tabla 78-89). En los pacientes del grupo control no se muestran estas mejorías en la calidad de vida (Tabla 90-94).

La CVRS se describe a menudo como “un término que se refiere a los aspectos de la calidad de vida relacionados con la salud, que generalmente reflejan el impacto de la enfermedad y el tratamiento en la discapacidad y el funcionamiento diario; también se ha considerado que refleja el impacto de la salud percibida en la capacidad de una persona para vivir una vida plena”. Sin embargo, más específicamente, la CVRS es una medida del valor asignado a la duración de la vida modificada por las deficiencias, los estados funcionales, las percepciones y

las oportunidades, según la influencia de la enfermedad, la lesión, el tratamiento y la política (266).

Contamos con 2 tipos principales de herramientas para determinar el impacto en la calidad de vida de los pacientes debido a diferentes enfermedades: cuestionarios genéricos y específicos de la enfermedad. Los cuestionarios genéricos permiten a los investigadores comparar diferentes condiciones clínicas y los cuestionarios específicos de enfermedad permiten centrarse en los problemas asociados a una patología concreta. Además, también son más capaces de detectar pequeños cambios en la CVRS después de un tratamiento (267).

Según la Encuesta Nacional Alergológica 2005 de España (26), utilizando el Cuestionario Genérico SF-12 (escalas física y mental), los pacientes con alergia alimentaria percibieron su CV como peor que el 75% de la población española de similar edad y sexo (268). Actualmente se pueden encontrar un número creciente de estudios sobre la calidad de vida de los pacientes con alergia alimentaria (266-269). Además, varios ensayos sobre SLIT en alergia alimentaria informan sobre diferentes enfoques para el manejo de esta condición clínica, incluida la inmunoterapia con cacahuete y melocotón, sin embargo, la mayoría de estos estudios no se centran en los cambios en la calidad de vida después de la inmunoterapia con melocotón o cacahuete (270, 271). Por ello, hay que destacar que el síndrome LTP puede ser grave en muchos casos y tiene un impacto profundo en la CVRS de los pacientes y por lo tanto, es necesario determinar no solo la seguridad y eficacia de SLIT-melocotón®, sino las mejoras en la CVRS después de una administración de SLIT a largo plazo y, por supuesto, el mantenimiento de estos efectos beneficiosos después de suspender el tratamiento.

La significativa mejoría de la CV tras un ciclo de 3 años de SLIT-melocotón®, nos lleva a considerar este resultado como un dato más sobre el efecto beneficioso del tratamiento. También hemos podido comprobar que el S-FAQLQ-AF (235) constituye una herramienta útil y necesaria para el seguimiento de este tipo de pacientes, aunque actualmente solo está validado transversalmente y resultaría interesante plantear una validación longitudinal del mismo.

6. CONCLUSIONES.

A la vista de los resultados obtenidos y discutidos podemos inferir que:

- Conclusión 1.

El tratamiento con SLIT-melocotón® durante 3 años resulta ser un tratamiento eficaz para los pacientes con síndrome LTP, evitando la evolución de la enfermedad y permitiendo a los pacientes reiniciar una dieta con alimentos vegetales, con los que previamente presentaban síntomas graves de alergia alimentaria, al año de iniciar el tratamiento y mantenida al finalizar la administración de éste.

- Conclusión 2.

No se han demostrado relaciones significativas entre la sensibilización a pólenes y la clínica de alergia alimentaria, por lo que con los datos disponibles no podemos establecer actualmente perfiles de sensibilización a pólenes que nos permitan determinar la gravedad del síndrome LTP y de la clínica alimentaria. Sí que se ha visto una relación significativa entre el asma y la alergia alimentaria a verduras, pero aún son necesarios más estudios para poder identificar esta relación de manera adecuada.

-Conclusión 3.

Se demuestra una relación estadísticamente significativa entre la toma de AINE y las reacciones de anafilaxia en pacientes con síndrome LTP, confirmando así su papel como cofactor, muy importante a tener en cuenta a la hora de realizar la anamnesis y el estudio de los pacientes con esta patología.

- Conclusión 4.

Todos los pacientes toleraron de manera adecuada la pauta corta de inicio del tratamiento con deglución de la dosis de extracto, no observándose reacciones adversas, lo que nos permitió acortar los días de inicio de éste. No se observaron tampoco reacciones adversas del tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, podemos asumir que este esquema de administración sería válido para prácticamente todos los pacientes. Además, nos permitiría ahorrar tiempo y desplazamientos al hospital.

- Conclusión 5.

El tratamiento durante 3 años con SLIT-melocotón® produce una disminución de los valores de IgE específica a *Pru p 3*, un aumento de IgG4 específico a *Pru p 3* y un aumento de la relación IgG4/IgE específica a *Pru p 3* estadísticamente significativa. Dichas modificaciones inmunológicas muestran una buena correlación con la mejoría clínica y subsiguientemente con la CVRS, por lo que podrían considerarse válidas como marcadores de la efectividad de la inmunoterapia y de evolución en el síndrome LTP. Además, indican que la duración de la inmunoterapia es adecuada. No obstante, sería necesario realizar estudios con mayor número de pacientes, así como a los 5 y 10 años tras finalizar la administración de inmunoterapia para comprobar el mantenimiento de la remisión clínica y la validez de estos parámetros.

- Conclusión 6

Se demuestra que el aumento significativo de IgG4 específico a *Pru p 3* se produce al año de tratamiento, por lo que se propone como momento idóneo un año tras el inicio del tratamiento para la realización de una prueba de provocación o exposición controlada, resultando dicha prueba segura y adecuada para proporcionar tranquilidad y confort a los pacientes sobre su tratamiento, pudiendo reiniciar una dieta con alimentos vegetales con los que previamente presentaban síntomas, tras el resultado negativo de ésta.

-Conclusión 7

Tras los resultados obtenidos en los tests de calidad de vida podemos concluir que nuestros pacientes con anafilaxia por síndrome LTP, que han sido tratados con SLIT-melocotón®, muestran una mejora importante en su calidad de vida desde el inicio del tratamiento hasta su finalización (3 años) y esta calidad de vida continúa mejorando globalmente hasta 1 año después de suspender la inmunoterapia. Todo ello nos confirma la efectividad a largo plazo de la inmunoterapia sublingual con *Pru p 3*.

- Conclusión 8

A la vista de lo expuesto, el test S-FAQLQ-AF se perfila como una herramienta útil y precisa para valorar la calidad de vida y sus modificaciones en los pacientes con síndrome LTP. Además, presumiblemente estas características se mantendrían para estudios longitudinales. El presente trabajo podría considerarse como un primer intento de estudio longitudinal respecto a la aplicación de la prueba. No obstante, actualmente solamente está validado transversalmente por lo que serían necesarios más estudios para la validación longitudinal.

7. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.

- Es necesario realizar más estudios para el fenotipaje de pacientes con síndrome LTP y poder determinar si algunos perfiles de sensibilización concretos a pólenes y alimentos se relacionan con la gravedad de la clínica alimentaria presentada, para poder así mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes.
- Definir más detalladamente la relación entre la clínica respiratoria y la clínica alimentaria, determinar el motivo de la relación encontrada en este estudio entre el asma y la sensibilización a verduras y valorar si esta relación se pudiera dar entre otros grupos de alimentos en cohortes de pacientes más amplias.
- Valorar el tratamiento con SLIT melocotón en pacientes con una clínica alimentaria más leve o a edades más tempranas, plantear el tratamiento al inicio de los primeros síntomas presentados y estudiar la evolución clínica del mismo cuando se abarca la patología de manera precoz.
- Analizar durante cuánto tiempo se mantiene las modificaciones analíticas asociadas al tratamiento una vez finalizado el mismo y qué relación tienen con el control de la enfermedad.
- Determinar los mecanismos inmunológicos implicados en los pacientes alérgicos y estudiar el aumento de IgG4 significativo observado en los pacientes sin tratamiento y con dietas de exclusión, para dilucidar la relevancia real de las subclases de IgG en las enfermedades alérgicas y los mecanismos de desensibilización
- Ampliar el campo de estudio en las co-sensibilizaciones a diferentes componentes moleculares de un mismo alimento, como el caso del melocotón y la posibilidad de co-sensibilización a Pru p 3 y Pru p 7 y valorar la repercusión clínica en estos casos.
- Plantear la validación longitudinal del test S-FAQLQ-AF, ya que actualmente no se dispone de ella y hemos podido comprobar que el S-FAQLQ-AF (235) constituye una herramienta útil y necesaria para el seguimiento de éste tipo de pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Schneider JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and Managing Common food allergies. A systematic review. *JAMA*. 2010; 303: 1848-56.
- 2.- Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy [Internet]*. 2001;56(9):813–24.
- 3.- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–6.
- 4.- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and Management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (Suppl): S1-58.
- 5.- Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, Barry PV, Shaw B, Baker M. Diagnosis and assesment of food allergy in children and young people: sumary of NICE guidance. *BMJ*. 2011; 342: d747.
- 6.- Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationalefor action against Cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 1119-28, e12.
- 7.- Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int*. 2011; 60: 221-36.
- 8.- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 125:S73–S80. [PubMed: 20176269]
- 9.- Sampson HA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117:391–397. [PubMed: 16461139]
- 10.- Ivković-Jureković I. Oral allergy syndrome in children. *Int. Dent. J*. 2015; 65:164–168. [PubMed: 25819922]
- 11.- Sidbury R, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014; 71:1218–1233. [PubMed: 25264237]

- 12.- Spergel JM. Nonimmunoglobulin e-mediated immune reactions to foods. *AAlergy Asthma Clin. Immunol.* 2006; 2:78–85.
- 13.- Zuo L, Rothenberg ME. Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27:443–455. [PubMed: 17868858]
- 14.- Simon D, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* 2016; 71:611–620. [PubMed: 26799684]
- 15.- Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135:1114–1124. [PubMed: 25956013]
- 16.- Wong Yu, Deborah M. Hussey Freeland, and Kari C. Nadeau. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016 Dec;16(12):751-765. doi: 10.1038/nri.2016.111. Epub 2016 Oct 31.
- 17.- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 594-602.
- 18.- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(8):992–1007.
- 19.- Ojeda P, Sastre J, Olaguibel J, Chivato T. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergy Clin Immunol.* 2018;28(3):151–64.
- 20.- Prescott S, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JKh, Fiocchi A, et al. A global Survey of changing patterns of food allergy burden in children. *WAO J.* 2013; 6: 21.
- 21.- McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The Euro Prevall Birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12. 000 newborns and their familiess from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 230-9.
- 22.-Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in childrens and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005- 2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 1163-9.
- 23.- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 798-806.
- 24.- Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005; 5: 80-5.

- 25.- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 805-19.
- 26.- Alergia a alimentos. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Schering-Plough. *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, Clínicos y Socioeconómicos de las Enfermedades Alérgicas en España en 2005: Madrid. 2006. p. 227-50.
- 27.- Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy* 2008; 63: 1550-1558.
- 28.- Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin ExpAllergy*. 2012; 42: 1529-39.
- 29.- Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. Epidem AITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 547-55.
- 30.- Sampson HA. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 717-28.
- 31.- Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 576-84.
- 32.- Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012; 5:232–239. [PubMed: 22318493]
- 33.- Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol*. 2010; 3:247–259. [PubMed: 20404811]
- 34.- McDole JR, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012; 483:345–349. [PubMed: 22422267]
- 35.- Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013; 6:666–677. [PubMed: 23695511]
- 36.- Rescigno M, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat. Immunol*. 2001; 2:361–367. [PubMed: 11276208]
- 37.- Niess JH, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005; 307:254–258. [PubMed: 15653504]

- 38.- Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137:984–997. [PubMed: 27059726]
- 39.- Warsaw AL, Walker WA, Isselbacher KJ. Protein uptake by the intestine: evidence for absorption of intact macromolecules. *Gastroenterology.* 1974; 66:987–992. [PubMed: 4207917]
- 40.- Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, Rescigno M. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1+ macrophages to CD103+ dendritic cells. *Immunity.* 2014; 40:248–261. [PubMed: 24462723]
- 41.- Schulz O, et al. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J. Exp. Med.* 2009; 206:3101–3114. [PubMed: 20008524]
- 42.- Coombes JL, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF- β - and retinoic acid-dependent mechanism. *J. Exp. Med.* 2007; 204:1757–1764. [PubMed: 17620361]
- 43.- Persson EK, Scott CL, Mowat AM, Agace WW. Dendritic cell subsets in the intestinal lamina propria: ontogeny and function. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43:3098–3107. [PubMed: 23966272]
- 44.- Sun CM, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J. Exp. Med.* 2007; 204:1775–1785. [PubMed: 17620362]
- 45.- Bakdash G, Vogelpoel LT, van Capel TM, Kapsenberg ML, de Jong EC. Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T cells. *Mucosal Immunol.* 2015; 8:265–278. [PubMed: 25027601]
- 46.- Mucida D, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007; 317:256–260. [PubMed: 17569825]
- 47.- Evans TI, Reeves RK. All-trans-retinoic acid imprints expression of the gut-homing marker $\alpha 4\beta 7$ while suppressing lymph node homing of dendritic cells. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20:1642–1646. [PubMed: 23966557]
- 48.- Kim KS, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science.* 2016; 351:858–863. [PubMed: 26822607]
- 49.- Van Overtvelt L, et al. Assessment of Bet v 1-specific CD4+ T cell responses in allergic and nonallergic individuals using MHC class II peptide tetramers. *J. Immunol.* 2008; 180:4514–4522. [PubMed: 18354173]

- 50.- Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1065–1072. [PubMed: 12671056]
- 51.- Sugimoto M, et al. Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27:276–282. [PubMed: 26764899]
- 52.- Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114:377–382. [PubMed: 15316519]
- 53.- Urb M, Sheppard DC. The role of mast cells in the defence against pathogens. *PLoSPathog.* 2012; 8:e1002619. [PubMed: 22577358]
- 54.- Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10:225–235. [PubMed: 20336151]
- 55.- Hammerschmidt SI, et al. Retinoic acid induces homing of protective T and B cells to the gut after subcutaneous immunization in mice. *J. Clin. Invest.* 2011; 121:3051–3061. [PubMed: 21737878]
- 56.- Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15:98–103. [PubMed: 25479313]
- 57.- Tordesillas L, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J. Clin. Invest.* 2014; 124:4965–4975. [PubMed: 25295541]
- 58.- Venkataraman D, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134:876–882. [PubMed: 25174864]
- 59.- Ito T, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J. Exp. Med.* 2005; 202:1213–1223. [PubMed: 16275760]
- 60.- Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat. Immunol.* 2016; 17:765–774. [PubMed: 27328006]
- 61.- Mirchandani AS, et al. Type 2 innate lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses. *J. Immunol.* 2014; 192:2442–2448. [PubMed: 24470502]
- 62.- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125:S73–S80. [PubMed: 20176269]

- 63.- Sehra S, et al. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136:433–440. [PubMed: 25746972]
- 64.- Noval Rivas M, et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity.* 2015; 42:512–523. [PubMed: 25769611]
- 65.- Burks AW, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131:1288–1296. [PubMed: 23498595]
- 66.- Jones SM, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124:292–300. [PubMed: 19577283]
- 67.- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133:621–631. [PubMed: 24581429]
- 68.- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ. J.* 2015; 8:17. [PubMed: 26023323]
- 69.- Ryan JF, et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2016; 113:E1286–E1295. [PubMed: 26811452]
- 70.- Wambre E, et al. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4+ T-cell responses in an epitope-dependent manner. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133:872–879. [PubMed: 24373351]
- 71.- Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15:581–587. [PubMed: 26509663]
- 72.- Kwok WW. Modulation of Peanut-specific humoral and cellular responses pre- and post-oral immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45:1146–1149. [PubMed: 26082305]
- 73.- Gutgemann I, Fahrner AM, Altman JD, Davis MM, Chien YH. Induction of rapid T cell activation and tolerance by systemic presentation of an orally administered antigen. *Immunity.* 1998; 8:667– 673. [PubMed: 9655480]
- 74.- Wisniewski JA, et al. Analysis of cytokine production by peanut-reactive T cells identifies residual Th2 effectors in highly allergic children who received peanut oral immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45:1201–1213. [PubMed: 25823600]
- 75.- Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol. Int.* 2010; 59:43–51. [PubMed: 19946197]

- 76.- Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36:87–102. [PubMed: 26617229]
- 77.- Dioszeghy V, et al. Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut. *Cell. Mol. Immunol.* 2016; 13:1–13. [PubMed: 26658640]
- 78.- Sugimoto M, et al. Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27:276–282. [PubMed: 26764899]
- 79.- Burton OT, et al. Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134:1310–1317. [PubMed: 25042981]
- 80.- Blumchen K, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126:83–91. [PubMed: 20542324]
- 81.- Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008; 63:1455–1463. [PubMed: 18925882]
- 82.- van de Veen W, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131:1204–1212. [PubMed: 23453135]
- 83.- Santos AF, et al. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135:1249–1256. [PubMed: 25670011]
- 84.- Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 228-38
- 85.- García BE, Lizaso MT. Cross-Reactivity Syndromes in Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 162-70.
- 86.- WHO. Codex ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. Joint FAO/WHO Food Standards Program. Yokohama: World Health Organization. 2003. <http://www.codexalimentarius.net/>
- 87.- Blanco C. Repercusión clínica de la reactividad cruzada. *Rev Esp Alergol Immunol Clin.* 2001; 6: 30-5.
- 88.- Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 27-36.

- 89.- Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol.* 1996; 14: 1269-73.
- 90.- Sampson HA. Adverse reactions to foods. En: Adkinson NF. *Middleton's Allergy. Principles & Practice.* 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1619-43
- 91.- Hong X, Wang G, Liu X, Kumar R, Tsai HJ, Arguelles I, et al. Gene polymorphism, breast feeding and development of food sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 374-81.
- 92.- Benard A, Desreumeaux P, Huglo D, Hoorelbeke A, Tonnel AB, Wallaert B. Increased intestinal permeability in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 1173-8.
- 93.- Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1344-50.
- 94.- Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, Platts-Mills TA, Commins SP. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 923-5.
- 95.- Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, et al. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1426-8, e4.
- 96.- Asai Y, Greenwood C, Hull PR, Alizadehfar R, Ben Shoshan M, Brown SJ, et al. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 239-42.
- 97.- Bartra Tomás J, Sánchez López J, Muñoz Cano R, Plaza Martín A. Manifestaciones clínicas de la alergia a los alimentos mediada por IgE. In: Dávila González I., Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera J, Zubeldia Ortuño J., editors. *Tratado de Alergología.* 2nd ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 959–68.
- 98.- Nuria Moreno Perez. Fenotipos de alergia alimentaria por sensibilización a proteínas transferidoras de lípidos (LTP) en adultos del área mediterránea. Universidad Autónoma de Barcelona. 2019.
- 99.- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 1008-25.
- 100.- Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:162–70.
- 101.- Chapman M. Allergen nomenclature. In: Lockey RF BS, ed. *Allergens and allergen immunotherapy.* New York: Marcel Dekker; 1999. p. 73-83.

- 102.- Mills ENC, Jenkins JA, Shewry PR. The role of common properties in determining plant food protein allergenicity. In: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 158-70.
103. B.E. García Figueroa, A. Díaz Perales, R. Rodríguez García, T. Garriga Baraut, M. Fernández Rivas. Tomo III. Capítulo 12. Alérgenos alimentarios. *Tratado de Alergología* 2ª edición, 2015
- 104.- Shewry PR, Beaudoin F, Jenkins J, Griffiths-Jones S, Mills EN. Plant protein families and their relationships to food allergy. *Biochem Soc Trans*. 2002; 30 (Pt 6): 906-10.
- 105.- Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 821-30.
- 106.- Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 518-25.
- 107.- Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 205-9.
- 108.- Quirce S, Díaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5: 348-56.
- 109.- Monsalve RI, Villalba M, Rico M, Shewry PR, Rodríguez R. The 2S albumin proteins. In: Mills ENC, Shewry PR, editors. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 42-56.
- 110.- Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker WM, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J*. 2006; 395: 463-72.
- 111.- Sirvent S, Palomares O, Cuesta-Herranz J, Villalba M, Rodríguez R. Analysis of the structural and immunological stability of 2S albumin, nonspecific lipid transfer protein, and profilin allergens from mustard seeds. *J Agric Food Chem*. 2012; 60: 6011-8.
- 112.- Shi X, Guo R, White BL, Yancey A, Sanders TH, Davis JP, et al. Allergenic properties of enzymatically hydrolyzed peanut flour extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162: 123-30.
- 113.- Dunwell JM, Culham A, Carter CE, Sosa-Aguirre CR, Goodenough PW. Evolution of functional diversity in the cupin superfamily. *Trends Biochem Sci*. 2001; 26: 740-6.
- 114.- Dunwell JM. Cupins: a new superfamily of functionally diverse proteins that include germins and plant storage proteins. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 1998; 15: 1-32.
- 115.- Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 821-30.

- 116.- Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 518-25.
- 117.- Shewry PR, Lucas JA. Plant proteins that confer resistance to pests and pathogens. In: Callow J, ed. *Advances in Botanical Research*. New York: Academic Press; 1997. p. 135-92.
- 118.- van Loon L, van Strien E. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiol Mol Plant Pathol*. 1999; 55: 85-97.
- 119.- Hauser M EM, Wallner M, Wopfner N, Schmidt G, Ferreira F. Molecular Properties of Plant Food Allergens: A current classification into protein families. *Open Immunol J*. 2008; 1: 1-12.
- 120.- Sinha M RPS, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, Kaur P, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *Scientific World Journal*. 2014; ID 543195. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/>.
- 121.- S. Kitajima and F. Sato, "Plant pathogenesis-related proteins: molecular mechanisms of gene expression and protein function," *Journal of Biochemistry*, vol. 125, no. 1, pp. 1–8, 1999.
- 122.- J. R. Cutt, M. H. Harpster, D. C. Dixon, J. P. Carr, P. Dunsmuir, and D. F. Klessig, "Disease response to tobacco mosaic virus in transgenic tobacco plants that constitutively express the pathogenesis-related PR1b gene," *Virology*, vol. 173, no. 1, pp. 89– 97, 1989.
- 123.- A. Edreva, "Pathogenesis-related proteins: research progress in the last 15 years," *General and Applied Plant Physiology*, vol. 31, no. 1-2, pp. 105–124, 2005.
- 124.- F. T. Lay and M. A. Anderson, "Defensins—components of the innate immune system in plants," *Curre*
- 125.- K. Hoffmann-Sommergruber, "Plant allergens and pathogenesis-related proteins: what do they have in common?" *International Archives of Allergy and Immunology*, vol. 122, no. 3, pp. 155–166, 2000.
- 126.- T. Niderman, I. Genetet, T. Bruyere et al., "Pathogenesis-related PR-1 proteins are antifungal. Isolation and characterization of three 14-kilodalton proteins of tomato and of a basic PR1 of tobacco with inhibitory activity against *Phytophthora infestans*," *Plant Physiology*, vol. 108, no. 1, pp. 17–27, 1995.
- 127.- T. Asensio, J. F. Crespo, R. Sanchez-Monge et al., "Novel plant pathogenesis-related protein family involved in food allergy," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 114, no. 4, pp. 896–899, 2004.

- 128.- M. V. Bulcke, G. Bauw, C. Castresana, M. van Montagu, and J. Vandekerckhove, "Characterization of vacuolar and extracellular β -(1,3)-glucanases of tobacco: evidence for a strictly compartmentalized plant defense system," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 86, no. 8, pp. 2673–2677, 1989.
- 129.- R. Brehler, U. Theissen, C. Mohr, and T. Luger, "'Latex-fruit syndrome': frequency of cross-reacting IgE antibodies," *Allergy*, vol. 52, no. 4, pp. 404–410, 1997.
- 130.- C. R. Simmons, "The physiology and molecular biology of plant 1,3- β -D-glucanases and 1,3;1,4- β -D-glucanases," *Critical Reviews in Plant Sciences*, vol. 13, no. 4, pp. 325–387, 1994.
- 131.- A. Posch, C. H. Wheeler, Z. Chen et al., "Class I endochitinase containing a hevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 29, no. 5, pp. 667–672, 1999.
- 132.- R. Sanchez-Monge, C. Blanco, A. Díaz-Perales et al., "Isolation and characterization of major banana allergens: identification as fruit class I chitinases," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 29, no. 5, pp. 673–680, 1999.
- 133.- Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003; 3: 47-53.
- 134.- Palacin A, Rodriguez J, Blanco C, Lopez-Torrejon G, Sánchez-Monge R, Varela J, et al. Immunoglobulin E recognition patterns to purified Kiwifruit (*Actinidia deliciosa*) allergens in patients sensitized to Kiwi with different clinical symptoms. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1220-8. 62.
- 135.- Palacín A, Tordesillas L, Gamboa P, Sanchez-Monge R, Cuesta-Herranz J, Sanz ML, et al. Characterization of peach thaumatin-like proteins and their identification as major peach allergens. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 1422-30.
- 136.- Breiteneder H. Thaumatin-like proteins -- a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy.* 2004; 59: 479-81.
- 137.- Manavski N, Peters U, Brettschneider R, Oldenburg M, Baur X, Bittner C. Cof a 1: identification, expression and immunoreactivity of the first coffee allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 159: 235-42.
- 138.- C. Breda, C. Sallaud, J. El-Turk et al., "Defense reaction in *Medicago sativa*: a gene encoding a class 10 PR protein is expressed in vascular bundles," *Molecular Plant-Microbe Interactions*, vol. 9, no. 8, pp. 713–719, 1996.
- 139.- A. K. M. Ekramoddoullah, "Physiology and molecular biology of a family of pathogenesis-related PR-10 proteins in conifers," *Journal of Crop Improvement*, vol. 10, no. 1-2, pp. 261–280, 2004.

- 140.- R. van Ree, "Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens," *Biochemical Society Transactions*, vol. 30, part 6, pp. 910–913, 2002.
- 141.- M. Fernandez-Rivas, R. van Ree, and M. Cuevas, "Allergy to *Rosaceae* fruits without related pollinosis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 100, no. 6, part 1, pp. 728–733, 1997.
- 142.- N. Pasquato, R. Berni, C. Folli et al., "Crystal structure of peach *Pru p 3*, the prototypic member of the family of plant non-specific lipid transfer protein pan-allergens," *Journal of Molecular Biology*, vol. 356, no. 3, pp. 684–694, 2006.
- 143.- Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K. Profilins. In: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 105-24.
- 144.- Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: An experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(7):920–9.
- 145.- Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lázaro MJ, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(12):1610–6.
- 146.- Rosace D, Gomez-casado C, Fernandez P, Gordo M, Dominguez C, Vega A, et al. Profilin-mediated food allergic reactions are associated with oral epithelial remodeling. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018.
- 147.- Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 435-42.
- 148.- Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008; 63: 1550-8
- 149.- Tordesillas L, Pacios LF, Palacin 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: 174-81.
- 150.- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009; 58: 493-8.
- 151.- Cardona V, Luengo O, Garriga T, Izquierdo A. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012;67(10):1316–8.

- 152.- Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(9):1085–92.
153. Muñoz-Cano RM, Bartra J, Picado C, Valero A. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):73–82
- 154.- Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy.* 2001;56(6):478–90.
- 155.- García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J InvestigAllergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162–70.
- 156.- Popescu F-D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* [Internet]. 2015;5(2):31–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140270>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4482820>
- 157.- Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, Spitzauer S, Froschl R, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant 1066 Alergia a los alimentos allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 116-25.
- 158.- Sanz ML, Blázquez AB, García BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11: 204-9.
- 159.- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–25.
- 160.- NIAID-Sponsored Expert Panel(1), Boyce JA, Assa’ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (Suppl): S1-58.
- 161.- Bock SA. In vivo diagnosis: skin testing and oral challenge procedures. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives.* 2^a ed. Cambridge, USA: Blackwell Science, Inc; 1997. p. 151-68.
- 162.- Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 683-90.

- 163.- Rosen J, Selcow J, Mendelson L, Grodofsky M, Factor J, Sampson H. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies. Is it necessary? *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 1068-70.
- 164.- Sancho AI, Hoffmann-Sommergruber K, Alessandri S, Conti A, Giuffrida MG, Shewry P, et al. Authentication of food allergen quality by physicochemical and immunological methods. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 973-86.
- 165.- Beyer K. Characterization of allergenic food proteins for improved diagnostic methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3: 189-97.
- 166.- Canonica G, Ansotegui I. A WAO-ARIA-GA2 LEN consensus document on molecularbased allergy diagnostics. *World Allergy Organ [Internet].* 2013;6(1):17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3874689&tool=pmcentrez&rendertype=abstract><http://link.springer.com/article/10.1186/1939-4551-6-17>
- 167.- Hamilton RG, Kleine-Tebbe J. Molecular Allergy Diagnostics: Analytical Features That Support Clinical Decisions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9).
- 168.- Van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2017;140(4):974–7.
- 160.- van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, de Groot H, Oude-Elberink JN, Kerkhof M, Duiverman EJ, et al. Food allergy-related quality of life after double-blind, placebo-controlled food challenges in adults, adolescents, and children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1136-43.
- 170.- Sainte-Laudy J, Vallon C, Guérin J. Analysis of membrane expression of the CD63 human basophil activation marker. Applications to allergologic diagnosis. *Allerg Immunol (Paris).* 1994;26(6):211–4.
- 171.- Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015;70(11):1393–405.
- 172.- Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò M., Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–45.
- 173.- Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández Rivas M, Gangoiti Goikoetxea I, et al. Guía de actuación en anafilaxia: Galaxia 2016.
- 174.- Wai C, Leung N, Leung P, Chu K. Immunotherapy of Food Allergy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;[Epubahea.
- 175.- Fiocchi A, Pecora V, Valluzzi RL, Fierro V, Mennini M. Use of biologics in severe food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(3):232–8.

- 176.- Valenta, R., R. Campana, and V. Niederberger, Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes. *Immunol Lett*, 2017. 189: p. 19-26.
- 177.- Linhart, B., et al., A hypoallergenic hybrid molecule with increased immunogenicity consisting of derivatives of the major grass pollen allergens, Phl p 2 and Phl p 6. *Biol Chem*, 2008. 389(7): p. 925-33.
- 178.- Chapman, M.D., et al., Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 106(3): p. 409-18.
- 179.- Carmen Oeo Santos. Aplicaciones de la proteómica en la alergia: identificación y caracterización de alérgenos de relevancia clínica en la cuenca mediterránea. Universidad Complutense de Madrid. 2019.
- 180.- Schmidt, M. and D.R. Hoffman, Expression systems for production of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002. 128(4): p. 264-70.
- 181.- Rea, G., et al., Refolding of the Cupressus arizonica major pollen allergen Cup a1.02 overexpressed in Escherichia coli. *Protein Expr Purif*, 2004. 37(2): p. 419-25.
- 182.- Cereghino, J.L. and J.M. Cregg, Heterologous protein expression in the methylotrophic yeast Pichia pastoris. *FEMS Microbiol Rev*, 2000. 24(1): p. 45-66.
- 183.- Lourido L., D.P., Dasilva N., González-González M., Ruíz-Romero C., Blanco F., Orfao A., LaBaer J., Fuentes M., Protein Microarrays: Overview, Applications and Challenges. *Genomics and Proteomics for Clinical Discovery and Development. Translational Bioinformatics.*, 2014. 6: p. 147-173.
- 184.- Niall, H.D., Automated Edman degradation: the protein sequenator. *Methods Enzymol*, 1973. 27: p. 942-1010.
- 185.- Villalba, M., et al., The amino acid sequence of Ole e I, the major allergen from olive tree (Olea europaea) pollen. *Eur J Biochem*, 1993. 216(3): p. 863-9.
- 186.- Swoboda, I., et al., Isoforms of Bet v 1, the major birch pollen allergen, analyzed by liquid chromatography, mass spectrometry, and cDNA cloning. *J Biol Chem*, 1995. 270(6): p. 2607-13.
- 187.- Helsper, J.P., et al., Quadrupole time-of-flight mass spectrometry: a method to study the actual expression of allergen isoforms identified by PCR cloning. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. 110(1): p. 131-8.
- 188.- Oeo-Santos, C., et al., A recombinant isoform of the Ole e 7 olive pollen allergen assembled by de novo mass spectrometry retains the allergenic ability of the natural allergen. *J Proteomics*, 2018. 187: p. 39-46.
- 189.- Batanero, E., et al., Cross-reactivity between the major allergen from olive pollen and unrelated glycoproteins: evidence of an epitope in the glycan moiety of the allergen. *J Allergy Clin Immunol*, 1996. 97(6): p. 1264-71.

- 190.- Kristensen, A.K., C. Schou, and P. Roepstorff, Determination of isoforms, N-linked glycan structure and disulfide bond linkages of the major cat allergen Fel d1 by a mass spectrometric approach. *Biol Chem*, 1997. 378(8): p. 899-908.
- 191.- Almond, R.J., et al., Differential immunogenicity and allergenicity of native and recombinant human lactoferrins: role of glycosylation. *Eur J Immunol*, 2013. 43(1): p. 170-81.
- 192.- Aebersold, R. and M. Mann, Mass spectrometry-based proteomics. *Nature*, 2003. 422(6928): p. 198-207.
- 193.- Martinez-Botas, J., et al., Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of ovomucoid with a peptide microarray immunoassay. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013. 161(1): p. 11-20.
- 194.- Perez-Gordo, M., et al., Epitope mapping of the major allergen from Atlantic cod in Spanish population reveals different IgE-binding patterns. *Mol Nutr Food Res*, 2013. 57(7): p. 1283-90.
- 195.- Hansen, C.S., et al., Linear epitope mapping of peanut allergens demonstrates individualized and persistent antibody-binding patterns. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 138(6): p. 1728-1730.
- 196.- Fuentes, M., P. Diez, and J. Casado-Vela, Nanotechnology in the Fabrication of Protein Microarrays. *Methods Mol Biol*, 2016. 1368: p. 197-208.
- 197.- Ramachandran, N., et al., Next-generation high-density self-assembling functional protein arrays. *Nat Methods*, 2008. 5(6): p. 535-8.
- 198.- Ramachandran, N., et al., Self-assembling protein microarrays. *Science*, 2004. 305(5680): p. 86-90.
- 199.- Yu, X., et al., Multiplexed Nucleic Acid Programmable Protein Arrays. *Theranostics*, 2017. 7(16): p. 4057-4070.
- 200.- Yazaki, J., et al., Mapping transcription factor interactome networks using HaloTag protein arrays. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. 113(29): p. E4238-47.
- 201.- LaBaer, J. and N. Ramachandran, Protein microarrays as tools for functional proteomics. *Curr Opin Chem Biol*, 2005. 9(1): p. 14-9
- 202.- Katchman, B.A., et al., Proteomic mapping of p53 immunogenicity in pancreatic, ovarian, and breast cancers. *Proteomics Clin Appl*, 2016. 10(7): p. 720-31.
- 203.- Yu, X., et al., Advances in cell-free protein array methods. *Expert Rev Proteomics*, 2018. 15(1): p. 1-11.
- 204.- Barbulovic-Nad, I., et al., Bio-microarray fabrication techniques--a review. *Crit Rev Biotechnol*, 2006. 26(4): p. 237-59.
- 205.- Yeats TH, Rose JKC. The biochemistry and biology of extracellular plant lipid-transfer proteins (LTPs). *Protein Sci*. 2008;17(2):191–8.

- 206.- Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *CurrAllergyAsthma Rep.* 2010;10(5):326–35.
- 207.- Duffort OA, Polo F, Lombardero M, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, García-Casado G, et al. Immunoassay to quantify the major peach allergen *Prun p 3* in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem.* 2002;50(26):7738–41.
- 208.- Bernardi ML, Giangrieco I, Camardella L, Ferrara R, Palazzo P, Panico MR, et al. Allergenic Lipid Transfer Proteins from Plant-Derived Foods Do Not Immunologically and Clinically Behave Homogeneously: The Kiwifruit LTP as a Model. *PLoS One [Internet].* 2011;6(11):e27856.
- 209.- Martín-Pedraza L, González M, Gómez F, Blanca-López N, Garrido-Arandia M, Rodríguez R, et al. Two nonspecific lipid transfer proteins (nsLTPs) from tomato seeds are associated to severe symptoms of tomato-allergic patients. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(5):1172–82.
- 210.- Wang J, Vanga SK, Raghavan V. Effect of pre-harvest and post-harvest conditions on the fruit allergenicity: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr [Internet].* 2017;11:1–17. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2017.1389691>
- 211.- Brenna O V, Pastorello E a, Farioli L, Pravettoni V, Pompei C. Presence of allergenic proteins in different peach (*Prunus persica*) cultivars and dependence of their content on fruit ripening. *J Agric Food Chem [Internet].* 2004;52(26):7997–8000.
- 212.- Leonart R, Cistero A, Carreira J, Batista A, Moscoso del Prado J. Food allergy: identification of the major IgE-binding component of peach (*Prunus persica*). *Ann Allergy* 1992; 69(2):128-130
- 213.- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M, Baroglio C, Scibola E, Ansaloni R, Incorvaia C, Conti A. Themajorallergenofpeach(*Prunuspersica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3):520-526
- 214.- Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and néctar. *J AgricFoodChem* 2000; 48(2):493-497
- 215.- González-Mancebo E, González-de-Olano D, Trujillo MJ, Santos S, Gandolfo-Cano M, Meléndez A, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the South of Madrid. *J InvestigAllergol Clin Immunol.* 2011;21(4):278–82.
- 216.- 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(2):182–92.
- 217.- Flores E, Cervera L, Sanz ML, Díaz-Perales A, Fernández J. Plant food allergy in patients with pollinosis from the mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(4):346–54.

- 218.- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: A clinical study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2002;57(10):900–6.
- 219.- Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant nonspecific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1336–41.
- 220.- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Vries SC De, Ciurana CLF, Verbeek E, et al. Lipid Transfer Protein: A Pan-Allergen in Plant-Derived Foods That Is. *Int Arch Allergy Immunol [Internet].* 2001;122(1):67–9.
- 221.- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Falagiani P. Analysis of the heat stability of lipid transfer protein from apple. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):1009–11.
- 222.- Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy [Internet].* 2018;48(1):6–12.
- 223.- Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: Clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(10):1529–39.
- 224.- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: A clinical study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2002;57(10):900–6.
- 225.- Palacin A, Bartra J, Muñoz R, Diaz-Perales A, Valero A, Salcedo G. Anaphylaxis to wheat flour-derived foodstuffs and the lipid transfer protein syndrome: A potential role of wheat lipid transfer protein tri a 14. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(2):178–83.
- 226.- Goikoetxea M, Berroa F, Cabrera-Freitag P, Ferrer M, Núñez-Córdoba J, Sanz M, et al. Do Skin Prick Test and In Vitro Techniques Diagnose Sensitization to Peach Lipid Transfer Protein and Profilin Equally Well in Allergy to Plant Food and Pollen? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):283–7.
- 227.- Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, De Durana, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a *Pru p 3* quantified peach extract. *Allergy.* 2009;64(6):876–83.
- 228.- Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, Campo P, Salas M, Diaz-Perales A, et al. The clinical and immunological effects of *Pru p 3* sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(3):339–50.
- 229.- Suzuki S, Matsuura T, Kimura T, Tazaki T, Fukuda M, Homma T, et al. A case of severe asthma and peach allergy that improved with omalizumab therapy: a case report. *Arerugi.* 2012;61(2):215–23.
- 230.- Valentine AZ, Knibb RC. Exploring quality of life in families of children living with and without a severe food allergy. *Appetite.* 2011 Oct;57(2):467-74.

- 231.- Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P et al. Psychological burden of food allergy. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3456–3465.
- 232.- Flokstra-de Blok BMJ, Dubois AEJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink NG, Raat H, DunnGalvin A et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy* 2010; 65(2), 238-44.
- 233.- Flokstra-de Blok BM, van derMeulen GN, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, OudeElberink JN, Duiverman EJ et al. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form. *Allergy*. 2009 ;64(8):1209-17
- 234.- Flokstra-de Blok BMJ, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, Hourihane JOB et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):139- 44, 144.e1-2.
- 235.- Antolin-Amerigo D. et al. Validation of the Spanish Version of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire– Adult Form (S-FAQLQ-AF) *J InvestigAllergol Clin Immunol* 2015; Vol. 25(4): 270-275.
- 236.- DaríoAntolín Amerigo. *Alergia alimentaria y calidad de vida*. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. 2012.
- 237.- Resnick ES, Pieretti MM, Maloney J, Noone S, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in adolescents with food allergy: the FAQL-teen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:364–8.
- 238.- Gerth van Wijk. Assessment of quality of life: advantages and pitfalls. *Clin Exp All Rev* 2005; 5:32–5
- 239.- Asero R. Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012; 44: 183- 7.
- 240.- Wickham, Hadley. 2009. *Ggplot2: elegant graphics for data analysis*. New York: Springer
- 241.- E Gómez Torrijos, A R Gratacós Gómez, O M González Jimenez, J B Joyanes Romo, A Palacios Cañas, R García Rodríguez. Profilins and Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *J InvestigAllergol Clin Immunol*. 2021 Jul 26;31(4):349-350. doi: 10.18176/jiaci.0650. Epub 2020 Nov 25.
- 242.-RiccardoAsero, Renato Ariano, Arianna Aruanno, Claudio Barzagli, Paolo Borrelli et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant-food allergens: Seeking potential cofactors. A multicenter study. *Allergy*. 2021 May;76(5):1473-1479.doi: 10.1111/all.14634. Epub 2020 Nov 1.
- 243.- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 Suppl 23:1

- 244.- <http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>
- 245.- <http://www.allergen.org/>
- 246.- <http://www.allergenonline.com/>
- 247.- <https://allergome.org/>
- 248.- Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy* [Internet]. 2015;70(8):933–43.
- 249.- Asero R, Piantanida M, Pravettoni V. Allergy to LTP: to eat or not to eat sensitizing foods? A follow-up study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;50(4):156– 62. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29542889> <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/592/volume-allergy-ltp-sensitizing-foods.asp>.
- 250.- Esther Fernández Calvo. Características socio-demográficas y patrones clínicos de sensibilización molecular, en pacientes con alergia alimentaria por sensibilización a Proteínas Transportadoras de Lípidos (LTPs). Universidad de Murcia. 2017.
- 251.- Basagaña M, Elduque C, Teniente-Serra A, Casas I, Roger A. Clinical Profile of Lipid Transfer Protein Syndrome in a Mediterranean Area. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2018;28(1):58–60.
- 252.- Pastorello E, 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(2):310–7.
- 253.- Muñoz-García E, Luengo-Sánchez O, Moreno-Pérez N, Cuesta-Herranz J, Pastor-Vargas C, Cardona V. Lettuce allergy is a lipid transfer syndrome-related food allergy with a high risk of severe reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):98–103.
- 254.- Reina Sekiya¹, Tatsuya Nagano et al. Occupational respiratory allergy to lettuce in lettuce farmers. *Clin Exp Allergy*. 2020 Aug;50(8):932-941. doi: 10.1111/cea.13682. Epub 2020 Jul 1.
- 255.- Palacin A, Quirce S, Armentia A, Fernández-Nieto M, Pacios LF, Asensio T, et al. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1132-8.

- 256.- Enrique E, Ahrazem O, Bartra J, Latorre MD, Castelló JV, de Mateo JA, et al. Lipid transfer protein is involved in rhinoconjunctivitis and asthma produced by rice inhalation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 926-8.
- 257.- Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, Blom WM, Houben GF, Knulst AC. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immunity, Inflamm Dis* [Internet]. 2016;4(4):392–400. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/iid3.120>.
- 258.- Virginia Bellido Linares. Determinación de los perfiles de sensibilización polínica y relevancia clínica de los alérgenos de alimentos en pacientes polínicos sensibilizados a profilina. Universidad de Sevilla. 2019.
- 259.- Cisteró-Bahíma A, Alarcón Gallardo E, Navarro Gracia B, Claver Monzón A, Pascal Capdevila M, Díaz-Perales A. Inducción de tolerancia oral (ITO) con zumo de melocotón en pacientes alérgicos a LTP. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(Supplement 1):140.
- 260.-Duffort OA, Polo F, Lombardero M, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, García-Casado G, et al. Immunoassay to quantify the major peach allergen Pru p 3 in foodstuffs. Differential allergen release and stability under physiological conditions. *J Agric Food Chem*. 2002;50(26):7738–41.
- 261.- Yusuke Ando, Manabu Miyamoto, et al. Pru p 7 Predicts Severe Reactions after Ingestion of Peach in Japanese Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:183–190.
- 262.- Naoko Inomata. Gibberellin-regulated protein allergy: Clinical features and cross-reactivity. *Allergology International* 69 (2020) 11-18.
- 263.- Hélène Sénéchal, SanazKeykhosravi et al. Pollen/Fruit Syndrome: Clinical Relevance of the Cypress Pollen Allergenic Gibberellin-Regulated Protein. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Jan;11(1):143-151 <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.1.143> pISSN 2092-7355-eISSN 2092-7363.
- 264.- Naoko Inomata. Identification of gibberellin-regulated protein as a new allergen in orange allergy. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:1509–1520.
- 265.- Angelica E. Ehrenberg, Caroline Klingebiel et al. Characterization of a 7 kDa pollen allergen belonging to the gibberellin-regulated protein family from three Cupressaceae species. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:964–972.

- 266.- Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019 Oct;28(10):2641-2650.
- 267.- Dunn Galvin A, Hourihane JO. Health-related quality of life in food allergy: Impact, correlates, and predictors. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2016 Jul;59(7):841-8
- 268.- Fernández Rivas M. Food allergy in *Allergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19 Suppl 2: 37-44
- 269.- Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):799-815.
- 270.- Palomares F, Gomez F, Bogas G, Campo P, Perkins JR, Diaz-Perales A, Rodriguez MJ, Prieto A, Barber D, Torres MJ, Mayorga C. Immunological Changes Induced in Peach Allergy Patients with Systemic Reactions by Pru p 3 Sublingual Immunotherapy. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Feb;62(3).
- 271.-Joo Chan C, Richardo T, Lim RLH. Current Trend in Immunotherapy for Peanut Allergy. *Int Rev Immunol.* 2018;37(6):279-290.

9. ANEXOS.

- Anexo 1. Hoja de información y consentimiento informado de los pacientes.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO		
Investigador principal: Dra. Alejandra González Pérez. Investigadores Coordinadores: Dr. Antonio Carbonell. Dra. Ana Escudero Pastor.		

TÍTULO: “Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica”

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital General Reina Sofía.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y su médico le aclarará las dudas que le puedan surgir después de la lectura. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

1. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

En la actualidad, la inmunoterapia y la evitación de alérgenos son los únicos tratamientos que modifican el curso de una enfermedad alérgica ya que previenen el desarrollo de aparición de nuevas alergias.

Respecto a los alimentos vegetales, destaca la hipersensibilidad a las LTP (Lipid Transfer Proteins) que se ha convertido en un problema clínico de difícil manejo en el área Mediterránea.

Las LTP son proteínas muy estables y, en muchos casos, el origen de reacciones severas y sistémicas por ingestión de alimentos. Son panalérgenos (alérgenos presentes en especies filogenéticamente diferentes) muy comunes en el área Mediterránea entre alimentos de origen vegetal (verduras, cereales, frutas, etc.) y pólenes.

Los sujetos alérgicos de las poblaciones mediterráneas experimentan a menudo síntomas severos tras el consumo de frutas y verduras. De las LTP relacionadas con alimentos, Pru p 3 (melocotón) es una de las más estudiadas.

Los sujetos sensibilizados a las LTP desarrollan frecuentemente, a lo largo del tiempo, síntomas por ingestión a múltiples frutas y vegetales, lo que disminuye su calidad de vida por las restricciones dietéticas a las que se ven sometidos. A este hecho se suma la posibilidad de presentar reacciones alérgicas fatales inducidas por alimentos que representan fuentes ocultas de alérgenos.

Un alto porcentaje de personas alérgicas están polisensibilizadas, es decir, presentan alergia a varios alérgenos. En Murcia se estima que la población alérgica sensibilizada a varios alérgenos es superior al 70%. Existe evidencia de que la polisensibilización es un factor de riesgo para el desarrollo del asma, el desarrollo de alergias alimentarias, y en general para la gravedad de la enfermedad alérgica.

La vacuna o inmunoterapia consiste en la administración del extracto alergénico al que usted está sensibilizado.

El objetivo principal de este estudio es determinar la tolerabilidad, eficacia y efectividad a largo plazo de la vacuna de melocotón, que contiene como alérgeno cuantificado (Pru p 3), en pacientes con síndrome LTP y la repercusión en la calidad de vida comparado con un grupo de pacientes con síndrome LTP no tratados con inmunoterapia.

En el estudio clínico está previsto que participen pacientes que padezcan síndrome LTP. Como participante en este estudio, usted acudirá a una visita médica al inicio del estudio, y a otras visitas programadas de revisión, en base a las necesidades de cada paciente. En ellas se realizarán una serie de pruebas:

- Test cutáneos para ver la evolución de la alergia.
- Extracción de sangre para correlacionar la respuesta clínica y las variables inmunológicas.
- Prueba de provocación oral.
- Cuestionarios tipo test con respecto a su calidad de vida.

3. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

En caso de que decida colaborar en este estudio, su participación, que no le aportará un beneficio directo en su tratamiento, será voluntaria y sin ningún tipo de contraprestación, estando en total libertad de no acceder a su colaboración en él si lo desea, sin que por ello vaya a perjudicar un posible tratamiento posterior, ni se vea afectada la prescripción de otros tratamientos ni su relación con el médico o personal sanitario que le atiende.

Su participación en el estudio no supondrá más costes de los que tiene normalmente con el tratamiento habitual.

Junto a los efectos beneficiosos, podrían aparecer en algunas ocasiones efectos secundarios, es decir efectos no deseados, aunque no son frecuentes.

La extracción de sangre puede provocar algunas molestias, ansiedad transitoria o un hematoma o una hemorragia leves locales. No obstante, la cantidad de sangre extraída no causará ninguna otra molestia ni anemia, ni será perjudicial para su salud.

También le realizarán las pruebas habituales de alergia(prick test), esto es, realizar una serie de pinchazos superficiales en el antebrazo sobre unas gotas del producto y comprobar, pasados 15 minutos, el tamaño de las pápulas que aparecen en caso de que sea alérgico al extracto en cuestión.

En el caso de las pruebas de provocación oral, aunque es poco frecuente, existe la posibilidad de que tenga lugar una reacción generalizada (picor generalizado, dificultad respiratoria, dolor de cabeza, náuseas, acumulación de líquido bajo la piel, sudoración, dificultad respiratoria, hipotensión, ritmo cardíaco lento, shock).

Al igual que otros medicamentos, la administración de inmunoterapia (vacuna para la alergia) no está exenta de reacciones adversas, las cuales se pueden clasificar en dos grupos: locales y sistémicas (generales).

- Reacciones locales: es frecuente la aparición de prurito (picor) o edema en el lugar de administración.
- Reacciones sistémicas: Consisten en la aparición, en los 30 minutos siguientes a la administración de la vacuna, de agravamiento de la rinitis, enrojecimiento y picor generalizados, urticaria, angioedema, broncoespasmo, mareo, náuseas, vómitos, zumbido de oídos, dolor abdominal, relajación de esfínteres, etc. Si apareciese alguno de estos síntomas deberá comunicárselo a su médico o acudir a un centro de urgencias.

También existe la posibilidad de que se produzca un shock anafiláctico, esto es, una reacción alérgica exagerada al contacto y/o ingesta del alérgeno cuyos síntomas pueden ser nauseas, dificultad respiratoria, etc.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La alternativa terapéutica a las vacunas de alergia para los pacientes que padecen alergia alimentaria es la evitación del alérgeno y restricción dietética.

4. FORMA DE CONTACTO EN CASO DE DUDA

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, debe contactar con la **Dra. Alejandra González Pérez**.....

en el número de teléfono **670499025**

y acudir a las Consultas Externas de la Sección de Alergología del HGURS.

5. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo establecido en la legislación

mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán los datos recogidos para el estudio a terceros para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

6. COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El equipo investigador y el centro sanitario no recibirán ninguna compensación económica por realizar el estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

7. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio, o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO:

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:

(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.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del participante
NOMBRE y FIRMA del investigador

Fecha (escrita a mano por el participante)
Fecha (escrita a mano por el investigador)

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el participante

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS.

TÍTULO: “Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica”

Yo.....(nombre y apellidos del testigo)

declaro bajo mi responsabilidad que

(nombreyapellidos del participante)

Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el participante no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con:

(nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del participante (si es posible)	Fecha (escrita a mano por el participante si es posible)
Firma del testigo	Fecha (escrita a mano por el testigo)
Relación del testigo con el participante	
NOMBRE y FIRMA del investigador	Fecha (escrita a mano por el investigador)

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el participante

- Anexo 2. Pauta de administración de la prueba de provocación del Hospital General Universitario Reina Sofía.



PROVOCACIÓN LTP

Datos del paciente

FASE I:

Fecha:

Datos clínicos:

Pases	Dosis	Tiempo	Gramos	Gramos acumulados.
1	5 ml	15 min	2,5 gr	2,5 gr
2	10 ml	15 min	5 gr	7,5 gr
3	15 ml	15 min	7,5 gr	15 gr
4	30 ml	15 min	15 gr	30 gr
5	60 ml	15 min	30 gr	60 gr
6	80 ml	30 min	40 gr	100 gr
7	100 ml	30 min	50 gr	150 gr

Incidencias:

FASE II:

Fecha:

Datos clínicos:

Pesos	Dosis	Tiempo	Gramos	Gramos acumulados
1	5 ml	15 min	2,5 gr	2,5 gr
2	10 ml	15 min	5 gr	7,5 gr
3	15 ml	15 min	7,5 gr	15 gr
4	30 ml	15 min	15 gr	30 gr
5	60 ml	15 min	30 gr	60 gr
6	80 ml	30 min	40 gr	100 gr
7	100 ml	30 min	50 gr	150 gr

Incidencias:

Instrucciones para el paciente:

- Anexo 3. Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia a Alimentos-Versión Adultos.
Español. (S-FAQLQ-AF)

Caso n°...



FAQLQ-AF

Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia a Alimentos – Versión para ADULTOS



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 Hospital (BKK) del University Medical Center Groningen (UMCG).

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"/>						
2 ¿Cuánto le molesta poder comer menos cosas?	<input type="checkbox"/>						
3 ¿Cuánto le molesta estar limitado en los productos que puede comprar?	<input type="checkbox"/>						
4 ¿Cuánto le molesta tener que leer las etiquetas?	<input type="checkbox"/>						
5 ¿Cuánto le molesta la sensación de controlar menos lo que come, cuando lo hace fuera de casa?	<input type="checkbox"/>						
6 ¿Cuánto le molesta no poder aceptar siempre una invitación para quedarse a comer?	<input type="checkbox"/>						
7 ¿Cuánto le molesta defraudar a la gente cuando están haciendo un esfuerzo para adaptarse a su alergia?	<input type="checkbox"/>						
8 ¿Cuánto le molesta no poder aceptar invitaciones espontáneas para quedarse a comer?	<input type="checkbox"/>						
9 ¿Cuánto le molesta no poder probar todos los alimentos, cuando come fuera de casa?	<input type="checkbox"/>						
10 ¿Cuánto le molesta no poder comer tantas veces fuera de casa como le gustaría?	<input type="checkbox"/>						
11 ¿Cuánto le molesta tener que comprobar personalmente cada uno de los alimentos, cuando come fuera de casa?	<input type="checkbox"/>						
12 ¿Cuánto le molesta dudar si comer un producto cuando no esta seguro de sus ingredientes?	<input type="checkbox"/>						

Díganos cuánto <u>le molestan</u> las siguientes situaciones por su alergia a alimentos	0	1	2	3	4	5	6
13 ¿Cuánto le molesta que cambien los ingredientes de los alimentos?	<input type="checkbox"/>						
14 ¿Cuánto le molesta que las etiquetas sean incompletas?	<input type="checkbox"/>						
15 ¿Cuánto le molesta que la letra del etiquetado sea muy pequeña?	<input type="checkbox"/>						
16 ¿Cuánto le molesta cuando las etiquetas dicen: "Puede contener trazas de..."?	<input type="checkbox"/>						
17 ¿Cuánto le molesta que los ingredientes sean diferentes en el extranjero (por ejemplo cuando está de vacaciones)?	<input type="checkbox"/>						
18 ¿Cuánto le molesta que el resto de la gente subestime sus problemas de alergia?	<input type="checkbox"/>						
19 ¿Cuánto le molesta no saber exactamente a que alimentos es alérgico?	<input type="checkbox"/>						
20 ¿Cuánto le molesta tener que explicar a las personas de su entorno a que es alérgico?	<input type="checkbox"/>						
21 ¿Cuánto le molesta a su anfitrión que usted pueda tener una reacción alérgica?	<input type="checkbox"/>						
Debido a su alergia a alimentos, díganos cuánto <u>le preocupa</u>...	0	1	2	3	4	5	6
22 su salud.	<input type="checkbox"/>						
23 que las reacciones alérgicas a los alimentos sean cada vez más graves.	<input type="checkbox"/>						
Debido a su alergia a alimentos, díganos cuanto le asusta...	0	1	2	3	4	5	6
24 tener una reacción alérgica.	<input type="checkbox"/>						
25 tomar por equivocación algo que no debe.	<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"/>						
Responda a las siguientes preguntas:	0	1	2	3	4	5	6
27 ¿Hasta qué punto cree <u>ser una molestia</u> cuando come fuera por ser alérgico a ciertos alimentos?	<input type="checkbox"/>						
28 ¿Hasta qué punto <u>se desanima</u> cuando tiene una reacción alérgica?	<input type="checkbox"/>						
29 ¿Cuánto <u>le preocupa</u> comer algo que no ha tomado antes?	<input type="checkbox"/>						

- Anexo 4. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA

D^a Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 26/02/2019, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: "**Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica**". Investigadora Principal la Dra. Alejandra González Pérez, del Servicio de Alergología.

Que en esta reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente R.D. 1090/2015, y que el CEI, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas BCP (CPMP/ICH/135/95), que regulan su funcionamiento.

Se considera que:

- o El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- o El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- o Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- o El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- o El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- o La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité emite Dictamen Favorable. Para la realización de dicho estudio es indispensable obtener la aprobación de la Dirección Médica de este Hospital.

Murcia, a 26 de febrero de 2019



La Presidenta del CEIC

Inmaculada Sellés Navarro
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ANEXO I

Miembros del CEI presentes en la reunión:

D^a Inmaculada Sellés Navarro, presidenta
D. Rafael de Paz Sánchez, vicepresidente
D. Alfredo Cano Reyes
D. Domingo Delgado Peralta
D^a María García Coronel
D^a Ángeles García Hernández
D^a Mayte Gil Candel
D. Francisco Miguel González Valverde
D^a M^a Carmen Sánchez Álvarez
D^a Ana Belén Sánchez García

**AUTORIZACIÓN DE LA DIRECCIÓN MÉDICA
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

Con el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica, examinada la solicitud y la documentación aportada, para llevar a cabo el estudio titulado: **"Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica"**. Investigadora Principal la Dra. Alejandra González Pérez, del Servicio de Alergología.

El doctor Amancio Marín Sánchez, Director Médico del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII de Murcia, AUTORIZA la realización del mismo.

En Murcia, a 26 de febrero de 2019

El Director Médico



Amancio Marín Sánchez

45