



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

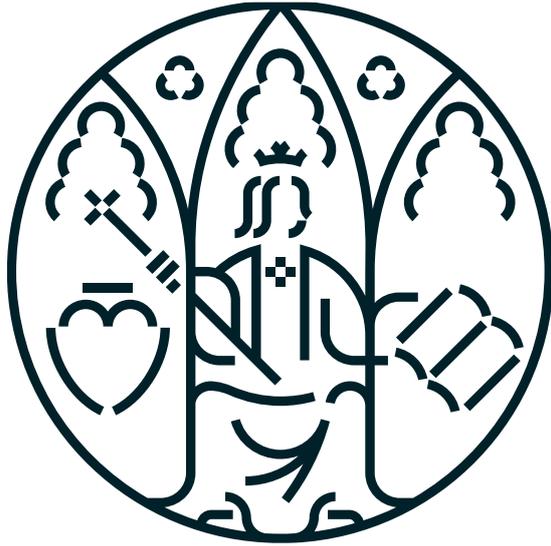
TESIS DOCTORAL

“Evolución de la calidad de vida y respuesta inmunológica a largo plazo en pacientes con síndrome LTP tratados con SLIT-melocotón”.

AUTORA María Soledad Zamarro Parra

DIRECTORES Antonio Carbonell Martínez
Ana Isabel Escudero Pastor

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

“Evolución de la calidad de vida y respuesta inmunológica a largo plazo en pacientes con síndrome LTP tratados con SLIT-melocotón”.

AUTORA María Soledad Zamarro Parra

DIRECTORES Antonio Carbonell Martínez
Ana Isabel Escudero Pastor

2025

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^{ra}. María Soledad Zamarro Parra, habiendo cursado el Programa de Doctorado Programa de Doctorado de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

"Evolución de la calidad de vida y respuesta inmunológica a largo plazo en pacientes con síndrome LTP tratados con SLIT-melocotón*"

y dirigida por:

D.: Dr. Antonio Carbonell Martínez
D^{ra}.: Dra. Ana Isabel Escudero Pastor

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 26 de marzo de 2025

(firma)

M. SOLEDAD
ZAMARRO
PARRA

Firmado digitalmente
el día 26/03/2025
con certificado
Moneda y timbre

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento, art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



Agradecimientos

A mi director, el Dr. Antonio Carbonell Martínez por su cariño, esfuerzo y su incondicional apoyo. Gracias a su constancia, buen hacer, dedicación, sus consejos precisos y tiempo invertido, este proyecto se ha forjado y finalmente ha podido ver la luz después de tres largos años de recogida de datos.

A mi codirectora, la Dra. Ana Escudero Pastor por la orientación en los momentos de más dudas. Sus correcciones, apuntes y tiempo dedicado han sido una herramienta para seguir adelante con determinación.

A mi tutor, Fabio Camacho, por dejarme formar parte de su equipo y estar siempre con buena disposición para facilitar los procesos.

A Rosalba por su gran trabajo, esfuerzo e incondicional ayuda.

A Maria Carme, por su cariño y su buen hacer. Gracias por ayudarme con las correcciones.

A mis hermanos, José Luis, Joaquín, Elena, Paloma y Mayte, por compartir nuestra historia y ser ramas de un mismo tronco. Me siento feliz al disfrutar de su compañía.

A mi madre, por haberme formado en la cultura del esfuerzo, por ser un ejemplo de trabajo y por haberme dado todo lo que soy. Su constante energía y fuerza inquebrantable han sido mi mejor espejo para alcanzar esta meta.

A mi padre, que desde la Dimensión de la Luz nos guía y nos mantiene en el buen camino. Sus hijos somos un pequeño reflejo de la gran persona que fue.

A mi marido Diego, por ser un buen padre. Su buen humor, apoyo incondicional y cobertura logística son un pilar fundamental en nuestro núcleo familiar. La vida es más fácil y alegre a su lado.

A mis hijos, por haberme regalado los años más felices de mi vida.





Abreviaturas

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígeno

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

APPEAL: *Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life study*. Alergia a cacahuetes, impacto en las emociones y la vida.

CD23: Clúster de diferenciación 23. Receptor de baja afinidad para la IgE.

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

EEO: Esofagitis eosinofílica.

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*. Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas.

FAQLQ-AF: *Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Adult Form*. Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia Alimentaria - Versión para Adultos

Fab: *Fragment antigen-binding*. Fracción variable de la IgE. Es la parte de la inmunoglobulina E responsable de reconocer y unirse específicamente a un antígeno.

Fc: *Fragment crystallizable*. Fracción constante de la IgE. Es la parte de la inmunoglobulina E que se une a la membrana de mastocitos y basófilos.

FcεRI: *High -affinity IgE receptor*. Receptor de alta afinidad para la fracción constante (Fc) de la Inmunoglobulina E.

FPIES: *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*. Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

FPIP: *Food Protein-Induced Proctocolitis*. Proctocolitis inducida por proteínas.

FPE: *Food Protein-Induced Enteropathy*. Enteropatía inducida por proteínas.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgG4: Inmunoglobulina G 4.



IL: Interleucina

ISAC®: (*Immuno Solid-phase Allergen Chip*), significa “Chip de alérgenos en fase sólida inmunológica”. Permite la detección simultánea de múltiples sensibilizaciones alérgicas en una sola prueba.

kU/L: Kilo Unidades / Litro.

LTP: *Lipid Transfer Protein*. Proteína transportadora de lípidos.

nsLTP: *non specific LTP*. Proteína transportadora de lípidos no específica.

nsLTP1: *non specific LTP1*. Proteína transportadora de lípidos no específica tipo 1.

nsLTP2: *non specific LTP2*. Proteína transportadora de lípidos no específica tipo 2.

PR-P: *Pathogenesis-related Proteins*. Proteínas relacionadas con la patogenia.

PR-10: *Pathogenesis-related Proteins family 10 members*. Proteínas relacionadas con la patogenia familia 10

RAST: *Radio AllergoSorbent test*.

RIA: Radioinmunoanálisis.

SAO: Síndrome de alergia oral.

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

SLIT: *Sublingual Immunotherapy*. Inmunoterapia sublingual.

UI: Unidades Internacionales.

µg/ml: microgramos / mililitro

VMT: Virus del mosaico del tabaco.

WHO/IUIS: *World Health Organization* (WHO) Organización Mundial de la Salud (OMS)/ *International Union of Immunological Societies* (IUIS) Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (UISI). Si aparecen los acrónimos juntos, se refiere a la colaboración entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la UISI.



**DICTAMEN
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

D. Francisco Miguel González Valverde, presidente del Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 31/10/2024, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: **"Evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes con alergia/anafilaxia a proteínas transportadoras de lípidos (LTP's), tras cinco años de haber suspendido Inmunoterapia (IMT) en el área sanitaria VII del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia"** Investigadora Principal D^a. Soledad Zamorro Parra.

Que en esta reunión los miembros del CEI presentes figuran en el Anexo I y 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.

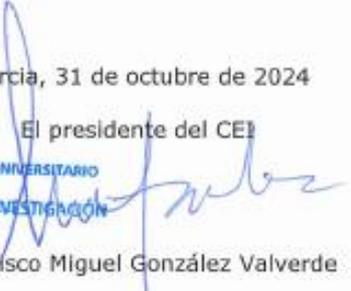
Se considera que:

- 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 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, 31 de octubre de 2024

El presidente del CEI



Francisco Miguel González Valverde





Sumario

Resumen	18
Abstract.....	20
1. Introducción	23
2. Alergia alimentaria	25
2.1. Generalidades: Alergia, atopia y anafilaxia.	27
2.2. Nomenclatura	28
2.3. Definición de alergia a alimentos	30
2.4. Clasificación de la alergia a alimentos	31
2.4.1. Alergia alimentaria mediada por IgE.	31
2.4.2. Alergia alimentaria no mediada por IgE	35
2.4.3. Alergia alimentaria mixta	35
2.5. Epidemiología	38
2.6. Proteínas de defensa vegetal. Proteínas relacionadas con la patogénesis PR-P y su implicación en la sensibilización a alérgenos vegetales.	40
2.6.1. Concepto. Estructura y función.	40
2.6.2. Alérgenos alimentarios.....	41
2.6.3. Clasificación general.	41
2.6.4. Proteínas PR como alérgenos alimentarios.....	42
2.6.5. Grupo PR-14 de proteínas de defensa vegetal o proteínas de transferencia de lípidos (LTP)	44
2.6.6. Jerarquía de la reactividad cruzada	46
2.6.7. Caracterización de la LTP del melocotón.	49
2.6.8. Manifestaciones clínicas del síndrome LTP.	51



2.6.9.	Factores agravantes o potenciadores (cofactores) en las reacciones alérgicas a alimentos ligadas a LTP.	53
2.7.	Tratamiento de la alergia alimentaria	56
2.8.	Justificación del estudio	57
3.	Hipótesis.....	60
4.	Objetivos	62
4.1.	Objetivo principal	62
4.2.	Objetivos específicos	62
5.	Material y métodos.....	64
5.1.	Diseño del estudio.....	64
5.1.1.	Materiales.....	66
5.1.1.1.	Inmunoterapia SLIT-melocotón®	66
5.1.1.2.	Pruebas intraepidérmicas o prick test	68
5.1.1.3.	Detección de IgE específica en suero frente a Pru p 3.....	70
5.1.1.4.	IgG4 a Pru p 3.	71
5.1.1.5.	IgE total.	72
5.1.1.6.	InmunoCAP® ISAC® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia).....	72
5.1.1.7.	Prueba de provocación oral con melocotón	72
5.1.1.8.	Severidad de los síntomas iniciales. Escala de estratificación FASS.	74
5.1.1.9.	Cuestionario de calidad de vida FAQLQ.	76
5.2.	Población de estudio. Grupo activo.	80
5.2.1.	Criterios de inclusión.	80
5.2.2.	Criterios de exclusión.	80
5.3.	Población de estudio. Grupo control.....	81
5.4.	Variables del estudio.	81



5.4.1.	Variable principal.....	81
5.4.2.	Variables secundarias.....	81
5.5.	Cálculo del tamaño muestral.....	82
5.6.	Análisis estadístico.....	83
6.	Resultados.....	85
6.1.	Análisis descriptivo.....	85
6.1.1.	Muestreo.....	85
6.1.2.	Características del grupo activo tratado con inmunoterapia. Pacientes que toleran fase II.....	88
6.1.2.1.	Representación de la muestra según la duración del tratamiento.....	88
6.1.2.2.	Edad y sexo.....	89
6.1.2.3.	Representación de la muestra según el grado de severidad FASS.....	90
6.1.2.4.	Alimentos desencadenantes.....	92
6.1.2.5.	Cofactores vs. FASS inicial.....	95
6.1.2.6.	Pruebas cutáneas con neumoalérgenos.....	97
6.1.2.7.	Síntomas respiratorios grupo activo versus grupo control.....	99
6.1.2.8.	Pruebas cutáneas con trofoalérgenos.....	100
6.1.2.9.	Microarrays.....	101
6.1.3.	Características del grupo control.....	104
6.1.4.	Justificación de la unificación del grupo activo.....	105
6.2.	Análisis estadístico.....	109
6.2.1.	Variable principal. Calidad de vida.....	109
6.2.1.1.	Bloque A. Evitación del alérgeno. Análisis estadístico.....	119
6.2.1.2.	Bloque B. Impacto emocional. Análisis estadístico.....	129
6.2.1.3.	Bloque C. Riesgo de exposición accidental. Análisis estadístico.....	140



6.2.1.4.	Bloque D. Salud relacionada con la alergia alimentaria. Análisis estadístico.	150
6.2.1.	Variables secundarias. Análisis de laboratorio.....	160
6.2.1.1.	IgE específica a Pru p 3. Análisis estadístico.	160
6.2.1.2.	IgG4 frente a Pru p 3. Análisis estadístico.....	171
6.2.1.3.	IgE total. Análisis estadístico.....	182
7.	Discusión	188
8.	Conclusiones.....	203
9.	Índice de figuras	207
10.	Índice de tablas.....	214
11.	Anexos	219
	Anexo A. Dossier del “Protocolo Síndrome LTP” del Hospital Reina Sofía de Murcia.....	219
	Anexo B. Consentimiento informado.	227
	Anexo C. Cuestionario de calidad de vida relacionado con alimentos. FAQLQ-AF.....	229
	Anexo D. Food Allergy Severity Score (FASS)	232
12.	Referencias bibliográficas.....	234





Resumen

INTRODUCCIÓN: Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) son panalérgenos ampliamente distribuidos en el reino vegetal y una de las causas de hipersensibilidad alimentaria grave. El síndrome LTP se caracteriza por su heterogeneidad clínica y la complejidad en su diagnóstico y manejo. Su prevalencia ha aumentado y es muy relevante en la cuenca mediterránea. Además, afecta la calidad de vida de la población joven debido a la restricción dietética. Los fenómenos de reactividad cruzada son los que determinan la gravedad del síndrome.

Desde 2009 existe un tratamiento específico con extracto enriquecido de Pru p 3, SLIT-melocotón® para pacientes alérgicos a LTP. Sin embargo, la falta de evidencia científica a largo plazo motivó este estudio, cuyo objetivo es analizar la evolución de la calidad de vida en una población con síndrome LTP tras completar la inmunoterapia, con parámetros inmunológicos medidos anualmente, IgE específica a Pru p 3 e IgG4 a Pru p 3 y con cuestionarios de calidad de vida para alergia alimentaria (FAQLQ).

OBJETIVOS: El objetivo principal es analizar la evolución de la calidad de vida hasta cinco años después de la suspensión del tratamiento con SLIT-melocotón® y su relación con parámetros inmunológicos. Así como, evaluar los resultados según la duración de la inmunoterapia y su comparativa con el grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio de casos y controles, experimental y ambispectivo. Se incluyeron 61 pacientes en el grupo activo, quienes recibieron inmunoterapia con SLIT-melocotón durante 3, 2 y 1 año de tratamiento. Posteriormente, fueron seguidos durante cinco años con evaluaciones a los seis meses y anualmente. Se midió la calidad de vida mediante el cuestionario FAQLQ y los cambios en la IgG4, IgE a Pru p 3 e IgE total a lo largo del tiempo, comparándolos con el grupo control. Además, se realizaron pruebas de provocación oral controlada con los alimentos previamente desencadenantes.

RESULTADOS: El análisis anual del FAQLQ en el grupo activo mostró una mejoría sostenida en la calidad de vida, tanto de forma global, como en sus dominios. Los dominios de calidad de vida que más se beneficiaron fueron “impacto emocional” y “evitación del alérgeno”, lo



que sugiere una mejora en el bienestar psico-social de los pacientes, con menor ansiedad y mayor capacidad para manejar las restricciones. No obstante, el dominio “riesgo de exposición” no mejoró significativamente respecto al grupo control, la incertidumbre y el miedo a exposiciones accidentales sigue siendo un reto importante. El descenso más lento en puntuación se observó en el dominio “riesgo de exposición”, lo que indica que esta área sigue siendo un desafío. Los dominios con mayor mejoría inicial fueron “impacto emocional” y “evitación del alérgeno”.

En el análisis inmunológico, se observó un ascenso bifásico de IgG4 a Pru p 3, con un pico al año después de la provocación y otro a los 3 años. La IgE específica a Pru p 3 mostró un descenso significativo comparado con el grupo control. Este fue más marcado a partir del segundo año tras tolerar zumo de melocotón.

Todos los pacientes toleraron los alimentos con los que previamente tuvieron reacción. Dos de 61 pacientes presentaron reacciones nuevas a alimentos vegetales. La sensibilización fue especie específica y no se relacionaron con LTP (wasabi y soja).

CONCLUSIÓN: La inmunoterapia con SLIT-melocotón® mejora la calidad de vida, con beneficios sostenidos incluso hasta cinco años después de la suspensión del tratamiento. Esta mejora es superior que en los pacientes no tratados (grupo control) y se acompaña de un descenso en la IgE específica a Pru p 3 y un aumento significativo de IgG4 a Pru p 3, que se mantiene durante el seguimiento a largo plazo. Los pacientes lograron tolerar alimentos con los que previamente habían tenido reacciones graves, independientemente de la duración del tratamiento. Estos resultados no sólo validan el uso de SLIT-melocotón® en el síndrome LTP, sino que también abren la puerta a la aplicación de inmunoterapias similares para otras alergias alimentarias.



Abstract

INTRODUCTION: Lipid Transfer Proteins (LTP) are panallergens widely distributed across the plant kingdom and are a major cause of severe food allergy induced by plant-derived food. LTP syndrome is characterized by clinical heterogeneity and complexity in diagnosis and management. Its prevalence has increased, becoming a major health problem, particularly in the Mediterranean area, where it markedly impacts the quality of life of young adults due to dietary restrictions. Cross-reactivity phenomena play a key role in determining the severity of the syndrome.

Immunotherapy with Pru p 3-enriched SLIT-peach[®] has been available since 2011. However, the lack of long-term scientific evidence motivated this study, which aims to analyse the evolution of quality of life in a population with LTP syndrome after completing immunotherapy. We measured annual Immunological parameters, including specific IgE to Pru p 3, IgG4 to Pru p 3, total IgE. Additionally, patients performed the Food Allergy Quality of Life Questionnaire each year.

MATERIALS AND METHODS: This experimental, ambispective, case-control study included a total of 61 patients in the active group, who received immunotherapy with SLIT-peach[®] for 3, 2 and 1 year. They were subsequently followed for five years, with evaluation at six months and annually. We used the FAQLQ questionnaire to assess patients' quality of life. Changes in IgG4 to Pru p 3, specific IgE to Pru p 3 and total IgE over time were analysed and compared with the control group. Additionally, controlled oral food challenges were performed with previously triggered foods.

RESULTS: Annual FAQLQ analysis in the active group showed a sustained improvement in Quality of Life across all global and individual domains compared to baseline pretreatment levels. The Quality-of-Life domains that benefited the most were "emotional impact" and "allergen avoidance", suggesting an enhancement in the patients' psycho-social well-being, with reduced anxiety and an increased ability to manage dietary restrictions. However, the



“exposure risk” domain did not significantly improve compared to the control group, indicating that uncertainty and fear of accidental exposures remain a significant challenge.

Immunological analysis revealed a biphasic increase in IgG4 to Pru p 3, with peaks occurring one year and three years after the conclusion of immunotherapy. Specific IgE to Pru p 3 showed a significant decrease compared to the control group, becoming more pronounced from the second-year post-challenge.

All patients tolerated the foods that had previously triggered allergic reactions. Two out of 61 patients developed new species-specific sensitizations to plant-related foods unrelated to LTP (wasabi and soybean).

CONCLUSION: SLIT-peach® immunotherapy improves Quality of Life, with sustained benefits even up to five years after treatment cessation. This improvement is superior to that observed in untreated patients (control group) and is accompanied by a decrease in specific IgE to Pru p 3 and a significant increase in IgG4 to Pru p 3, which is maintained during long-term follow-up. Patients were able to tolerate foods they had previously experienced severe reactions to, regardless of treatment duration. These results not only validate the use of SLIT-peach® in LTP syndrome but also open the door for the application of similar immunotherapies for other food allergies. It is recommended to continue rescue medication in case of potential new sensitizations.





1. INTRODUCCIÓN

El estudio de la alergia tiene antecedentes históricos que se remontan a la Grecia clásica. Aristóteles (384-322 a.C.), hijo de médico, identificó los hábitos alimentarios como una de las piedras angulares de la civilización y describió algunas de las primeras reacciones adversas a alimentos, incluyendo frutas. Por su parte, Hipócrates (460-370 a.C.) subrayó la importancia de conocer cómo el cuerpo humano interactúa con las estaciones, el medio ambiente, los alimentos y las bebidas. Sin embargo, ha sido en las últimas décadas cuando la incidencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado de forma alarmante, convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial.

En concreto, en el área mediterránea destaca la sensibilización a la proteína transportadora de lípidos (LTP), que se ha convertido en un problema clínico de difícil manejo. Las razones de esta situación son: la heterogeneidad de presentación del síndrome LTP, su potencial gravedad (anafilaxia) y la restricción dietética a la que los pacientes son abocados.

Dada la importancia del tema, en nuestra sección de Alergia del Área VII del Servicio Murciano de Salud, hemos elaborado un protocolo de actuación para atender de forma homogénea a estos pacientes. Se trata de un proyecto laborioso, iniciado en 2014, que pretende unificar la asistencia sanitaria y así disminuir la variabilidad en la práctica clínica.

Posicionar al paciente como el centro del sistema sanitario ha de ser nuestro objetivo. Para ello, en el presente trabajo de investigación, hemos medido la calidad de vida de los pacientes afectados por el síndrome LTP. Nos hemos preguntado ¿en qué momento mejora la calidad de vida de los pacientes con síndrome LTP? ¿cuánto tiempo se ha de mantener la inmunoterapia específica con SLIT-melocotón®? ¿es suficiente un año de inmunoterapia? La comprensión de los mecanismos que actúan durante el establecimiento (fase de sensibilización) y la evolución de la alergia alimentaria (fase efectora) permite identificar las dianas terapéuticas y desarrollar los tratamientos efectivos, dirigidos a modificar el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

Hemos utilizado el cuestionario validado de calidad de vida relacionado con la alergia a alimentos, *Food Allergy Quality of Life Questionnaire* (FAQLQ) antes y después del tratamiento con inmunoterapia específica de extracto de Pru p 3 SLIT-melocotón®.



Posteriormente, hemos seguido a estos pacientes anualmente y medido la variabilidad en el cuestionario.

De forma concomitante en estas visitas, hemos medido los parámetros inmunológicos en sangre, como la IgE total, la IgE específica y la IgG4 anti Pru p 3.



2. ALERGIA ALIMENTARIA

El consumo variado de frutas y verduras es la base de una dieta mediterránea y los beneficios que proporciona están ampliamente estudiados. Por otra parte, la dieta variada y rica en alimentos vegetales está recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este sentido, existen datos que la relacionan con la disminución del riesgo cardiovascular, el asma, el cáncer y la diabetes (1,2).

La alergia a alimentos de origen vegetal es, desafortunadamente, una de las causas más frecuentes de la hipersensibilidad alimentaria a partir de los 5 años (3) y constituye un motivo creciente de preocupación (4). La implicación de los vegetales en la alergia alimentaria está relacionada con la presencia de estos alimentos en la dieta habitual. De este modo, en la zona mediterránea, la alergia alimentaria de origen vegetal es un motivo muy común de consulta. Los alimentos más frecuentemente implicados son las frutas, los frutos secos y las verduras (parte verde de la planta), seguidos de las legumbres y otras hortalizas frescas como tubérculos y bulbos (5). Por ello, eliminarlos de la dieta de por vida no debería ser la mejor opción de tratamiento para estos pacientes.

En general, el tratamiento para la alergia alimentaria es la evitación del alimento. En Europa, se realizó el estudio APPEAL-1, el primer estudio cualitativo multinacional europeo para analizar la carga psicosocial y el impacto en las actividades cotidianas de las personas alérgicas al cacahuete y sus familias (6). En él destacan el miedo a padecer reacciones inesperadas y postulan estrategias para afrontar este miedo. En el estudio consecutivo APPEAL-2 se confirman los hallazgos del primero sobre el impacto negativo que ejerce la alergia al cacahuete en la calidad de vida de los niños, adolescentes y sus cuidadores. Esta percepción varía según el país, no la gravedad de la alergia (7). Estar alerta para evitar alimentos genera ansiedad a los pacientes alérgicos y se relaciona con una afectación de la calidad de vida (8,9). Así, una dieta exenta de alimentos vegetales conduciría a una disminución de la salud, sobre todo en aquellas personas que presenten reacciones de hipersensibilidad frente a varios grupos de vegetales.



La estrategia de evitación es insuficiente y no consigue eliminar el riesgo de reacción alérgica. Como señaló la Dra. Audrey Dunn-Galvin en 2019, investigadora de APPEAL-1 y APPEAL-2, durante el Congreso de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) en Lisboa: “En toda Europa los pacientes y las familias fracasan al hacer frente a la alergia al cacahuete a través de una estrategia de evitación”.

La alergia alimentaria más prevalente en España e Italia, sobre todo en la zona mediterránea, es la alergia a las proteínas de defensa de las plantas superiores (5). Entre éstas, se encuentran las Proteínas Transportadoras de Lípidos no específicas **nsLTP** (*non specific Lipid Transfer Proteins*). Los alérgenos descritos hasta la actualidad en la hipersensibilidad a las frutas en su mayoría pertenecen al grupo de proteínas de defensa de las plantas superiores (10) y a las profilinas.

La mayoría de estas estructuras antigénicas son muy ubicuas en el reino vegetal (11). Presentan un alto grado de conservación de sus estructuras entre diferentes especies y están presentes en diversos tejidos vegetales; tales como: polen, hojas, raíces, semillas y frutos. Se les denomina “panalérgenos” (*pan*, del griego significa “todo” o “universal”). Son proteínas que desempeñan un rol clave en los organismos, de ahí su ubicuidad. Pueden justificar los procesos de reactividad cruzada existentes entre alimentos muy distantes en la escala filogenética (3). Panalérgeno se usa para describir alérgenos ampliamente distribuidos en diferentes fuentes biológicas y que pueden sensibilizar a múltiples individuos (12). Los panalérgenos vegetales mejor caracterizados entre pólenes y alimentos son las profilinas, las PR-10 (proteínas relacionadas con la patogenia-10) y las LTP (13). En nuestro estudio, nos centraremos en la alergia a LTP, que es la alergia alimentaria más prevalente en la cuenca mediterránea.

En cuanto al norte de Europa, existe el conocido síndrome polen-fruta en pacientes sensibilizados al polen del abedul (*Betula verrucosa*, *Bet v 1*, PR-10). Son pacientes que presentan síntomas leves como prurito bucal, síndrome de alergia oral (SAO), con la ingesta de alimentos como manzana. Los homólogos de *Bet v 1* están presentes en muchos otros alimentos y plantas (por ejemplo, manzana, zanahoria, patata, etc.). Son considerados también “panalérgenos” por su ubicuidad y su capacidad de inducir reacciones cruzadas (14).



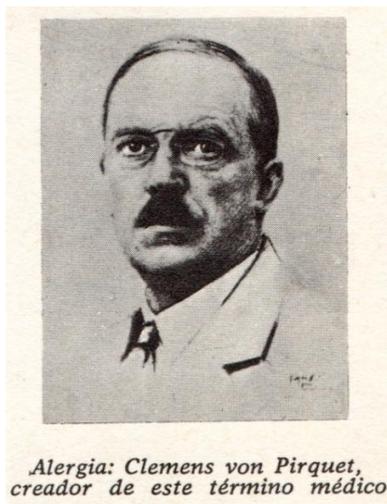
2.1.GENERALIDADES: ALERGIA, ATOPIA Y ANAFILAXIA.

De entrada, conviene situarnos en el significado de los diferentes términos.

El primero de ellos, es la palabra “alergia” utilizada por primera vez en 1906 por el Dr. Clemens von Pirquet, que proviene del griego *allos* que quiere decir otro y *ergon* que significa acción, “acción contra otro”(15)

El segundo término “atopia”, procede etimológicamente del griego *ἀτοπία* que significa “a + topos, sin lugar”. Fue introducido por Coca & Cooke en 1923. Para Coca, este término era distinto de la alergia y de la anafilaxia y lo definió como un fenómeno de hipersensibilidad en humanos que se caracterizaba por ser hereditario. Afecta a una proporción pequeña de personas y se asocia con una reacción de hipersensibilidad inmediata en la piel que produce una pápula rodeada de eritema. La atopia no es una enfermedad, se define como un rasgo e indica la predisposición familiar que genera una respuesta frente a alérgenos (16).

Figura 1. Clemens von Pirquet, pediatra austríaco que acuñó el término “alergia”. Arthur F. Coca, quien introdujo el término “atopia”.



Arthur F. Coca 1875-1959 (13)

Fuente: enciclopedia Ilustrada on
Thumblr.



El término *anafilaxia* fue acuñado por primera vez en 1902 por el catedrático francés, Charles Robert Richet (1850-1935). Anafilaxia es un tipo de reacción alérgica grave, que generalmente ocurre en personas predispuestas, desencadenado por la administración de un medicamento, la picadura de un himenóptero o la ingesta de un alimento. Es una reacción de hipersensibilidad sistémica, en potencia mortal. Las manifestaciones incluyen dificultad respiratoria, prurito, urticaria, hinchazón de mucosas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, hipotensión y su expresión más severa es el colapso vascular (17).

2.2. NOMENCLATURA

Las sustancias que causan alergia se denominan alérgenos. Suelen ser proteínas o glicoproteínas (moléculas compuestas por una proteína e hidratos de carbono). El subcomité de la Organización Mundial de la Salud WHO/IUIS (*World Health Organization/ International Union of Immunological Societies*) "Allergen Nomenclature", creó en 1984 un sistema formal de nomenclatura de los alérgenos, que desde entonces es de uso universal (18).

Como normal general, los alérgenos se nombran usando las tres primeras letras del género para la primera palabra, seguido de una única letra que identifica la especie (cuando presenta al menos el 67% de homología en la secuencia de aminoácidos) y de un número que muestra el orden cronológico en el que fue identificado (19) como por ejemplo, para el alérgeno mayor del melocotón, *Pru p 3*, (Género *Prunus*, especie *pérsica* y el número de orden con el que fue descubierto). Esto ha ayudado a la ordenación y al manejo de la gran cantidad de proteínas identificadas como alérgenos desde los años 80 (20).

El Subcomité de la Nomenclatura del Alérgeno de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (<http://www.allergen.org>) ha realizado distintas propuestas de sistemas de clasificación de los alérgenos alimentarios, basados en su fuente de origen. Sin embargo, el sistema más natural se basaría en las propiedades que comparten los alérgenos en cuanto a su estructura y función. De esta forma, se clasificarían en familias si tienen una identidad de secuencia mayor al 30% y en superfamilias si comparten estructura y función que sugieran un origen filogenético común a pesar de tener una baja identidad de secuencia (21).



Existen bancos de datos que permiten visualizar las proteínas en tres dimensiones, RCSB Protein Data Bank [3D View: 2B5S \(rcsb.org\)](https://www.rcsb.org/structure/2B5S) (22).



2.3.DEFINICIÓN DE ALERGIA A ALIMENTOS

La alergia a alimentos ha originado gran interés en los últimos años. Se refiere a una respuesta inmunológica causada por un alimento (23).

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) elaboró en 1995 un documento de opinión (*Position paper*) en el que se propuso la clasificación de las reacciones adversas a alimentos (24) basándose en el mecanismo implicado de la reacción. A partir de ahí, el Subcomité de Alergia a Alimentos de la EAACI ha ido modernizando la nomenclatura y ha añadido documentos complementarios a dicho artículo. En 2001 el grupo liderado por Johansson y colaboradores publicó la nomenclatura para los términos en Alergología (25). En este documento se clasifica la hipersensibilidad en distintas categorías:

- a) reacciones mediadas por IgE: que incluye:
 - reacciones contra parásitos
 - alergia a alimentos, veneno de himenópteros o fármacos.
- b) reacciones no-IgE mediadas:
 - por linfocitos-T (dermatitis de contacto)
 - por IgG (alveolitis alérgica)
 - y por eosinófilos (gastroenteropatías)
- c) reacciones no alérgicas, no mediadas por mecanismos inmunológicos.

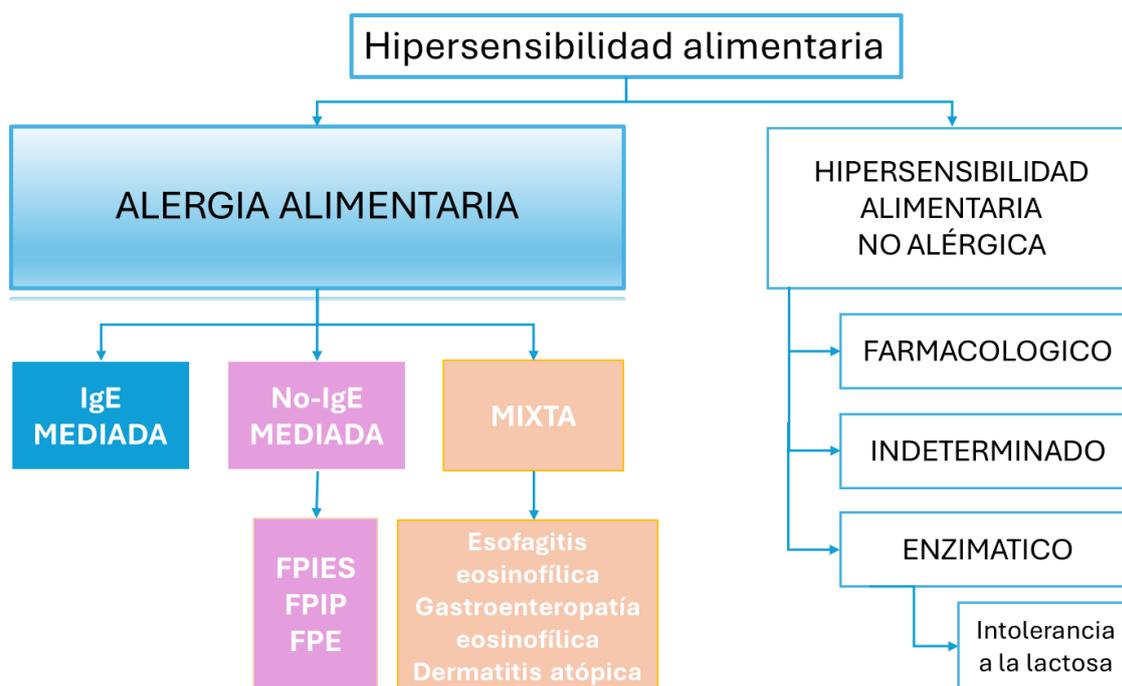
El consenso actual del grupo de trabajo de la Academia Europea queda expuesto en la figura 2.

En el año 2010, el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas Americano (NIHA) definió la alergia a alimentos como: “efecto adverso en la salud que surge de una respuesta inmunológica específica y que se reproduce tras la exposición a un alimento” (26).

Su mecanismo es reproducible y diagnosticable mediante la detección de inmunoglobulina E (IgE) específica frente al alérgeno (10).



Figura 2. Clasificación de la hipersensibilidad a los alimentos



Fuente: Comité de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (27). Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES). Proctocolitis inducida por proteínas (FPIP) y la enteropatía inducida por proteínas (FPE).

2.4. CLASIFICACIÓN DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

2.4.1. Alergia alimentaria mediada por IgE.

La inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo del sistema inmune y una de las inmunoglobulinas menos abundantes del torrente sanguíneo. Tiene una estructura en forma de “Y”. Consta de dos cadenas pesadas y dos ligeras. Se compone de dos regiones principales:

1. Fab (Fragment antigen-binding) véase figura 3.
 - a. Son los dos brazos superiores de la Y.
 - b. Contiene las regiones variables de la cadena pesada y ligera, que determinan la especificidad del anticuerpo por un antígeno.
2. Fc (Fragment crystallizable)
 - a. Es la región inferior de la “Y”. Contiene exclusivamente las regiones constantes de las cadenas pesadas.

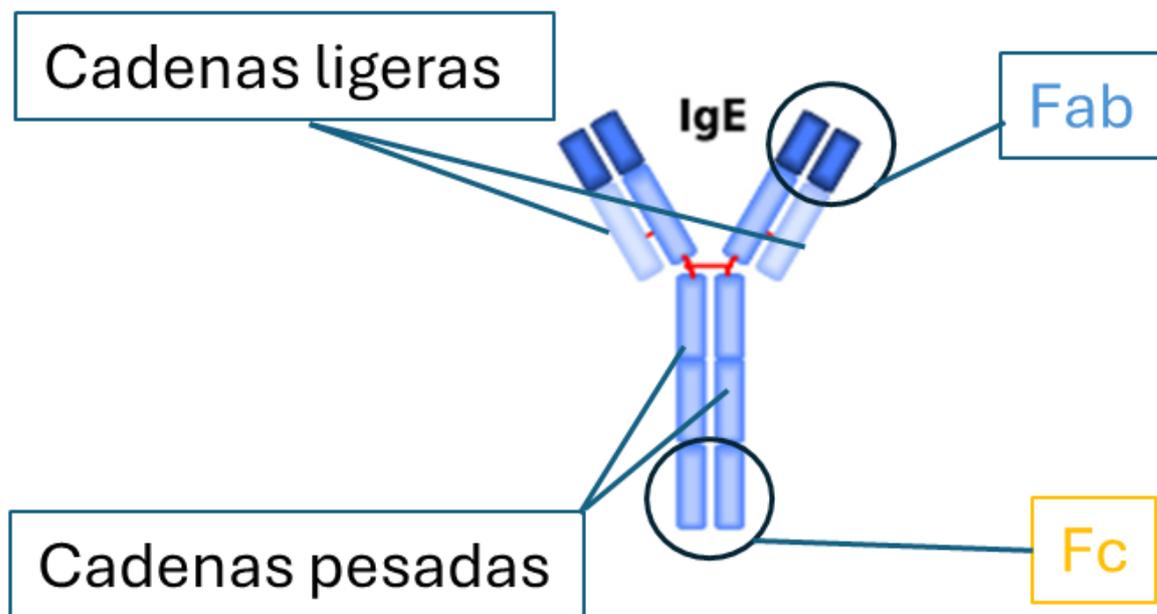


- b. Se une con alta afinidad al receptor FcεRI en la membrana de basófilos y mastocitos (28). También puede unirse a FcεRII (CD23), que regula los niveles de IgE en el organismo (29).

La importancia de la fracción Fab en alergia.

- La fracción Fab de la IgE se une al alérgeno, lo que provoca el entrecruzamiento de la IgE en los receptores FcεRI de mastocitos y basófilos.
- Esto activa la desgranulación, liberando histamina y otros mediadores inflamatorios causando los síntomas típicos de alergia. En resumen, la fracción Fab de la IgE reconoce y se une a los alérgenos, mientras que la fracción Fc interactúa con los receptores celulares para desencadenar la respuesta alérgica.

Figura 3. Representación del anticuerpo Inmunoglobulina E



Inmunoglobulina E (IgE) Fc: fracción cristalizante; Fab: Fracción que se une al antígeno.

Elaborado por la autora.



Es necesario el entrecruzamiento de dos moléculas de IgE con un antígeno para que se degranule la célula y se liberen las citoquinas inflamatorias (30). Véase figura 3 y 4.

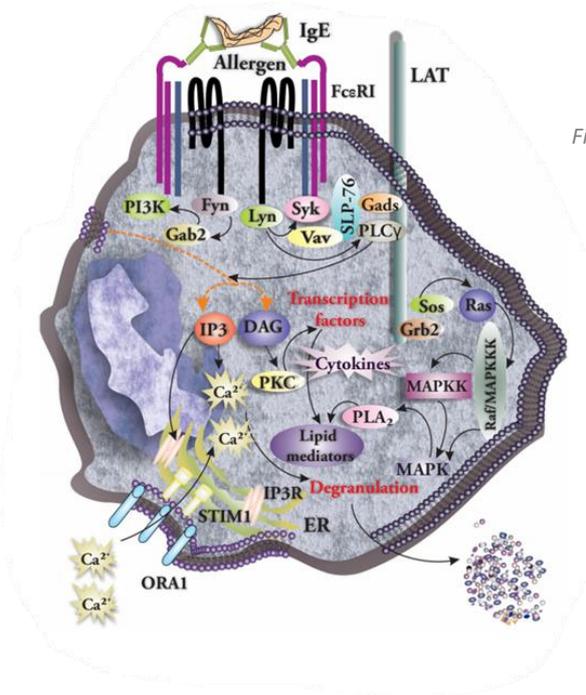


Figura 4. Representación gráfica del mastocito. Entrecruzamiento de dos moléculas de IgE con el alérgeno para la desgranulación del mastocito

Imagen tomada del artículo de revisión de Elieh Ali Komi (20)

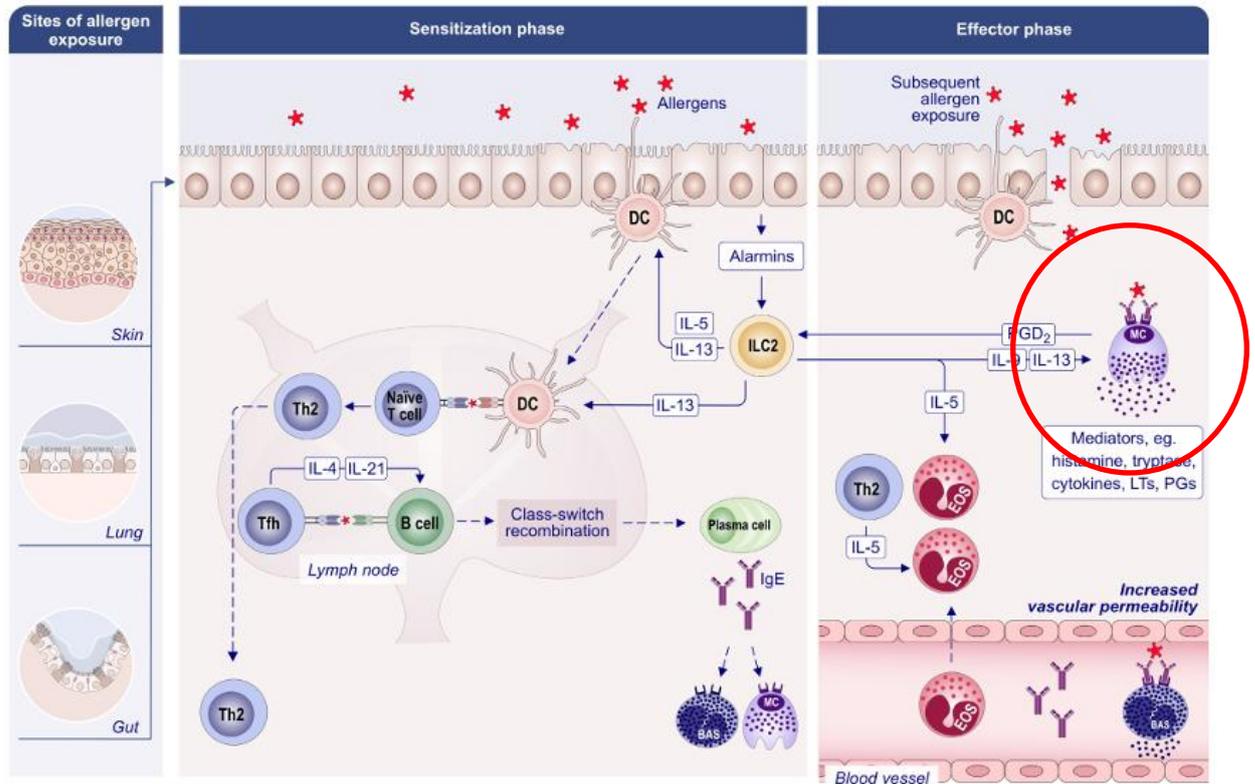
La alergia alimentaria mediada por IgE se caracteriza porque el intervalo de aparición de los síntomas es rápido (al menos 60 minutos tras la ingesta del alimento). Se suele denominar “hipersensibilidad inmediata”. Los síntomas pueden afectar a la piel (urticaria, angioedema), al aparato respiratorio (rinitis, asma, estridor laríngeo), al tracto gastrointestinal (síndrome de alergia oral, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), al sistema cardiovascular (shock anafiláctico) y/o la anafilaxia mediada por ejercicio físico (10). Esta clase de alergia alimentaria se relaciona con el riesgo de reacciones graves o mortales y, en consecuencia, es la más estudiada.

La sensibilización alérgica se inicia de forma muy temprana en el epitelio en donde el alérgeno hace contacto, generando señales que activan la inmunidad innata. El contacto del alérgeno con el epitelio induce lesión epitelial temprana, que conduce a la secreción de alarminas (citoquinas de alarma) por parte de las células epiteliales. Estas alarminas, la



interleucina 25 (IL-25), la interleucina 33 (IL-33) y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), estimulan la respuesta Th2 a través de la activación de células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) que generan un microambiente propicio para la sensibilización y la respuesta alérgica (27).

Figura 5. Mecanismos de hipersensibilidad tipo I.



Fuente: Nomenclatura de las enfermedades alérgicas de la EAACI (27).

La exposición posterior al alérgeno en el individuo sensibilizado desencadena la desgranulación de mastocitos y basófilos. Esto ocurre en la fase efectora por la unión de la IgE de la membrana de basófilos y mastocitos al alérgeno alimentario, lo que genera la reticulación de las células inmunitarias efectoras y la liberación de citoquinas, histamina, tripsina, leucotrienos y prostaglandinas.

Después de la fase inmediata de respuesta, la secreción *de novo* de leucotrienos, factor activador de plaquetas y citocinas como la interleucina IL-4, IL-5 e IL-13 permiten mantener la inflamación alérgica (31).



2.4.2. Alergia alimentaria no mediada por IgE

Este grupo de enfermedades suele afectar al tracto gastrointestinal en lugar de afectar a la piel y al aparato respiratorio. Son más frecuentes en niños. Su etiopatogenia y prevalencia son desconocidas, aunque se postula el papel de las células T específicas de alérgenos como causantes (32). Se caracteriza por la aparición retardada de los síntomas, que pueden comenzar desde cuatro hasta cuarenta y ocho horas después de haber tomado el alimento. Esto genera mayor dificultad en el diagnóstico. Dentro de este grupo, se engloban la enterocolitis inducida por proteínas (FPIES), la proctocolitis inducida por proteínas (FPIP) y la enteropatía inducida por proteínas (FPE). El tratamiento es la evitación del alérgeno. Los alimentos más frecuentemente implicados son la leche de vaca, la soja y los cereales (33). La forma aguda y grave de la FPIES se caracteriza por vómitos incoercibles, decaimiento, palidez y letargia.

2.4.3. Alergia alimentaria mixta

En este tipo de alergia alimentaria diferenciamos tres enfermedades. La esofagitis eosinofílica, la dermatitis atópica y la gastroenteritis eosinofílica. El mecanismo etiopatogénico implica mecanismos dependientes de IgE y no-IgE mediados. Las enfermedades englobadas en esta categoría son: la dermatitis atópica retardada (de 6 a 48 horas después de la exposición al alimento) causada por la acción de linfocitos T helper 2 (TH2) y los trastornos gastrointestinales como la esofagitis eosinofílica que se fundamenta en la infiltración de eosinófilos en la mucosa esofágica. La esofagitis eosinofílica (EEo) continua en investigación y es un reto para el clínico (34) dada la falta de pruebas diagnósticas no invasivas. El diagnóstico se basa en la historia clínica y biopsia de mucosa esofágica (35). El papel de los alérgenos alimentarios no está bien definido para otros trastornos eosinofílicos del tracto gastrointestinal, excepto la esofagitis eosinofílica. Aunque se han reportado algunos casos en los que la gastritis eosinofílica y la gastroenteritis han mejorado con dietas de eliminación empíricas, esto puede ser inespecífico y no existen ensayos clínicos a gran escala que demuestren un papel para las pruebas de alergia o las dietas de eliminación, con la excepción de la EEo (36). Ver Figura 6 a continuación.



Figura 6. Clasificación de la alergia alimentaria.

Classification of food allergies

Subtype	Prevalence	Age group affected	Common allergens	Usual symptoms	Diagnosis	Treatment
<i>IgE-mediated food allergy</i>						
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
<i>Mixed IgE- and cell-mediated food allergy</i>						
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



<i>Non-IgE-mediated food allergy</i> ³²						
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	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

Clasificación de las enfermedades alérgicas alimentarias según el mecanismo inmunológico subyacente.

Fuente: Artículo de Wong Yu de 2016 (24).



2.5. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la alergia alimentaria no es del todo conocida. Depende de las muestras estudiadas, de la metodología, de las zonas geográficas, de la edad, de las exposiciones dietéticas y de otros factores (37).

Según un estudio epidemiológico nacional, *Alergológica 2015*, realizado por la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) en el año 2015, el 11.4% de los pacientes que acuden al alergólogo presentan alergia a los alimentos. *Alergológica 2015* es una actualización de estudios previos (*Alergológica 1992 y 2005*) y ofrece datos comparativos que permiten observar la evolución de las alergias en la población española a lo largo del tiempo. La prevalencia de alergia alimentaria en nuestro país se ha triplicado pasando del 3.6% en 1992 al 11.4% en 2015 (38). Este estudio proporciona datos valiosos sobre la distribución por edad, género y región geográfica. Según la edad, los alimentos más frecuentemente implicados en niños hasta los cinco años son la leche y el huevo. La fruta y los frutos secos son los alimentos que más frecuentemente afectan a partir de la adolescencia y son la causa más frecuente de alergia alimentaria en la edad adulta (5). Para este grupo de edad, las frutas rosáceas son el grupo de alimentos que más frecuentemente ocasiona la alergia alimentaria (59.4%).

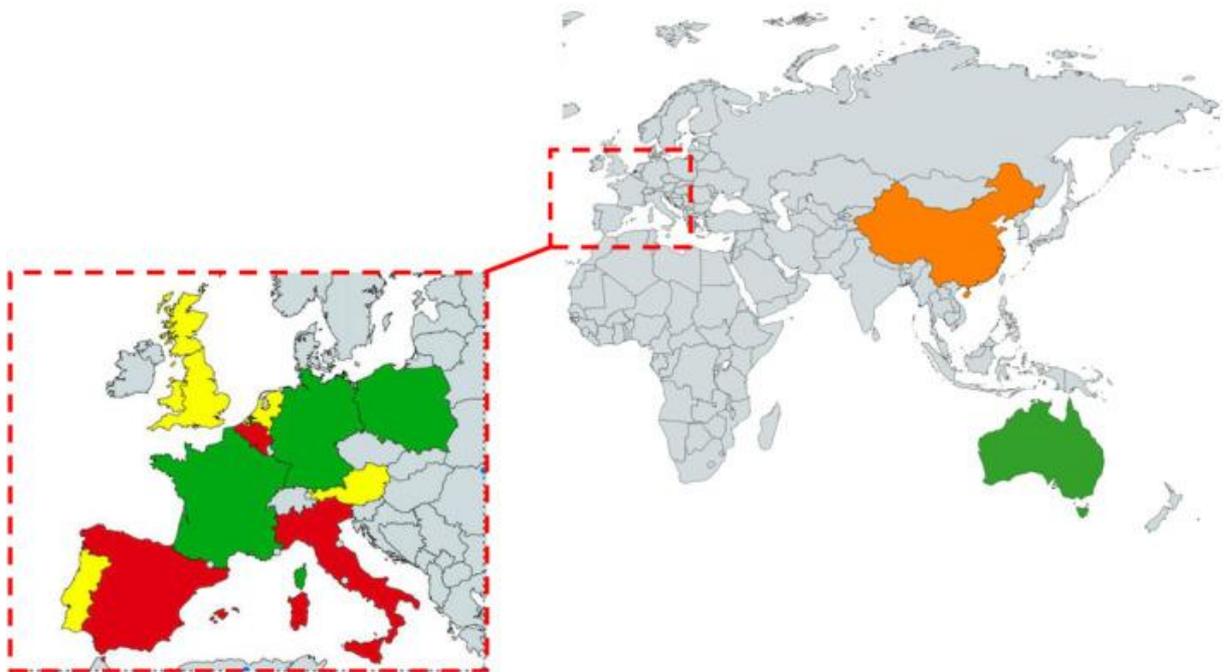
La EAACI publicó un documento de posicionamiento en 2013 sobre la prevalencia de alergia alimentaria en Europa. Según este documento y otros más recientes (39), la alergia alimentaria parece haber aumentado en las últimas décadas. La mayoría de las estimaciones de frecuencia de alergia alimentaria, han sido basadas en la propia percepción del paciente, en la existencia de pruebas cutáneas positivas frente a alimentos o en positividad de análisis con resultados para IgE específica frente a alimentos (40). Se necesitan más estudios consistentes sobre prevalencia en esta área. El grupo de expertos de la EAACI ha realizado una revisión sistemática de los estudios publicados hasta 2012. La percepción propia de ser alérgico o “tener pruebas cutáneas positivas” frente a un alimento, hace posible el aumento de la prevalencia de la alergia alimentaria actualmente. La prevalencia global estimada de alergia alimentaria alcanza un 6% de la población europea (41).



Existen estudios en España, tales como, el realizado por Barber et al. en 2008, que objetivaron tres veces mayor prevalencia de sensibilización a LTP de melocotón (*Pru p 3*) en niños que en adultos (42).

En Italia, Asero y colaboradores, estudiaron la epidemiología de la alergia alimentaria en adultos mediante un estudio multicéntrico. Fue publicado en la revista *Allergy* en 2009, sus conclusiones fueron que la LTP es el alérgeno que con más frecuencia produce anafilaxia inducida por alimentos en Italia, siendo el melocotón el alimento más frecuentemente responsable. El cacahuete, en esta población, es una causa rara de anafilaxia inducida por alimentos. Tanto dentro de Italia como entre Italia y otros países, las diferencias geográficas y ambientales, parecen desempeñar un papel importante en el patrón de sensibilización a los alimentos (43).

Figura 7. Mapamundi sensibilización a LTP.



Fuente: Artículo del grupo de trabajo de la EAACI (44)



2.6. PROTEÍNAS DE DEFENSA VEGETAL. PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA PATOGÉNESIS PR-P Y SU IMPLICACIÓN EN LA SENSIBILIZACIÓN A ALÉRGENOS VEGETALES.

2.6.1. Concepto. Estructura y función.

Las proteínas relacionadas con la patogénesis PR-P (*Pathogenesis-related Proteins*) forman parte de las denominadas proteínas de defensa de las plantas superiores. Se producen en respuesta a agentes infecciosos y poseen varias propiedades químicas comunes, tales como bajo peso molecular, estabilidad a pH bajo y resistencia a las proteasas (45). Además, también pueden aparecer en situaciones de estrés abiótico, por ejemplo: sequía, inundaciones, temperatura ambiental extremadamente baja, ozono, luz ultravioleta B o agresiones mecánicas (46). En 1980, con el objeto de unificar la definición de estas proteínas y de facilitar el estudio de sus funciones en la patología y la defensa del huésped, se designó como proteína PR a “aquella proteína codificada por y para la planta huésped, pero inducida únicamente ante patologías o relacionadas con la patogénesis”. Actualmente, el criterio principal y necesario a la hora de establecer una proteína como PR se sitúa en que ésta se induzca durante la infección del patógeno o situaciones relacionadas, aunque pueda acumularse también en presencia de factores de estrés abiótico. En este sentido, podrían tener otras funciones interviniendo en la homeostasis y la adaptación de las plantas al entorno.

El primer miembro de este grupo fue descrito en 1970 por van Loon y cols (47). Se trataba de una proteína presente en las áreas necróticas de las hojas de la planta del tabaco infectadas por el virus mosaico del tabaco (VMT). Se supone que la función de este componente es ligarse al VMT e inhibir la extensión de la infección a las partes sanas de la planta. Desde entonces se ha ampliado tanto el número como el conocimiento de las diferentes PR-P (48).



2.6.2. Alérgenos alimentarios.

Cualquier alimento puede producir alergia. Un gran número de alérgenos alimentarios han sido descritos. De todas las proteínas presentes en un alimento, sólo una minoría son alérgicas (49). Se desconoce el mecanismo exacto por el cual las proteínas se comportan como alérgenos alimentarios, pero el conocimiento de las características de los alérgenos alimentarios como su estructura tridimensional y su actividad biológica nos ayudan a mejorar el diagnóstico.

2.6.3. Clasificación general.

La última propuesta de clasificación de proteínas PR incluye a 17 familias diferenciadas por su estructura primaria, la masa molecular y las características serológicas o la actividad biológica. No obstante, más recientemente se ha descubierto un grupo de proteínas con actividad antimicrobiana en *Helianthus annuus* y *Amaranthus caudatus* a la que de modo eventual se ha designado como familia PR 18.

Figura 8. Familias de proteínas PR y su funcionalidad

Tabla 1. Familias de PRs y su funcionalidad

Familia	M_r (kDa)	Actividad biológica	Objetivo	Nombre gen	Fuente bibliográfica
PR-1	14-17	Desconocida (antifúngica)	Membrana celular	<i>Ypr1</i>	Antinow <i>et al.</i> , (1980)
PR-2	25-35	1,3- β -Glucanasa (antifúngica)	1,3- β -Glucano (pared celular)	<i>Ypr2 [Gns2('Glb')]</i>	Antinow <i>et al.</i> , (1980)
PR-3 / PR-Q ^x	25-40	Quitinasa clase I, II, IV, V, VI, VII (antifúngica)	Quitina (pared celular)	<i>Ypr3, Chia</i>	van Loon (1982)
PR-4	13-19	Quitinasa clase I, II (antifúngica)	Quitina (pared celular)	<i>Ypr4, Chid</i>	van Loon (1982)
PR-5	22-26	Análogo a taumatina (antifúngica)	Membrana celular	<i>Ypr5</i>	van Loon (1982)
PR-6	6-13	Inhibidor de proteinasa	Proteinasa	<i>Ypr6, Pis ('Pirl')</i>	Green y Ryan, 1972
PR-7	69	Endoproteinasa	No definido	<i>Ypr7</i>	Vera y Conejero, 1988
PR-8	28-30	Quitinasa clase III (antifúngica)	Quitina (pared celular)	<i>Ypr8, Chib</i>	Métraux <i>et al.</i> , 1988
PR-9	39-40	Peroxidasa de síntesis de lignina	Actividad indirecta	<i>Ypr9, Prc</i>	Lagimini <i>et al.</i> , 1987
PR-10	17-18	Análogo a ribonucleasa (antifúngica)	ARN del patógeno	<i>Ypr10</i>	Somssich <i>et al.</i> , 1986
PR-11	40-43	Quitinasa clase V (antifúngica)	Quitina (pared celular)	<i>Ypr11, Chic</i>	Melchers <i>et al.</i> , 1994
PR-12	5,6	α -Defensina (antifúngica)	Membrana celular	<i>Ypr12</i>	Terras <i>et al.</i> , 1992
PR-13	14	Tionina (antifúngica)	Membrana celular	<i>Ypr13, Thi</i>	Epple <i>et al.</i> , 1995
PR-14	7-12	Proteína de transferencia de lípidos	Lípidos	<i>Ypr14, Ltp</i>	García-Olmedo <i>et al.</i> , 1995
PR-15	22-26	Oxalato oxidasa (antifúngica)	Membrana celular	<i>Ypr15</i>	Zhang <i>et al.</i> , 1995
PR-16	22-26	Análogo a oxalato oxidasa	Membrana celular	<i>Ypr16</i>	Wei <i>et al.</i> , 1998
PR-17	27	Desconocida (antifúngica)	Desconocido	<i>Ypr17</i>	Okushima <i>et al.</i> , 2000

^x Las diferentes nomenclaturas son equivalentes. El término PR-Q fue el originalmente usado tras su purificación en hojas tabaco, persistiendo aun en la bibliografía a pesar de la sistematización realizada.

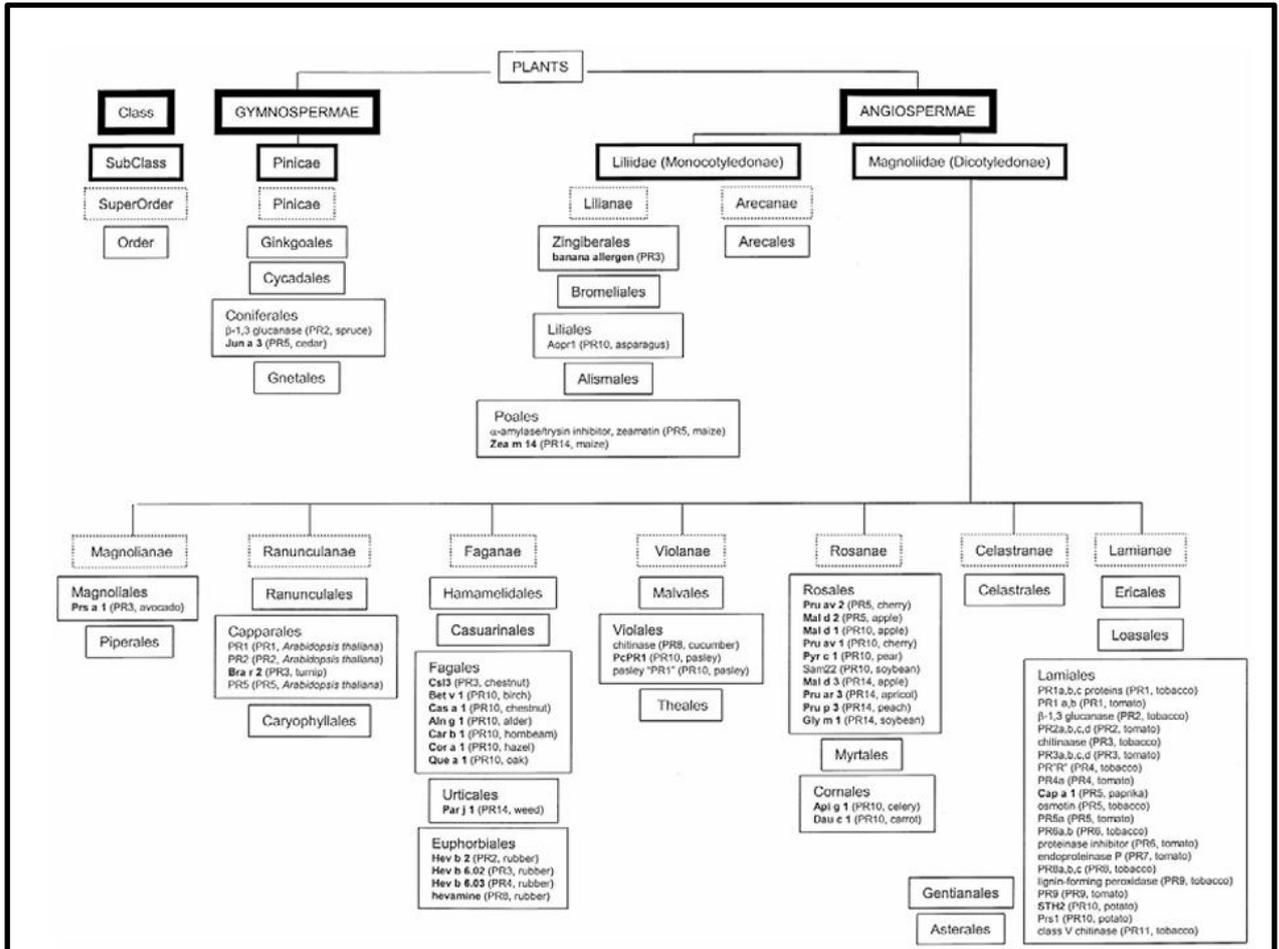
Fuente: tesis doctoral de Oscar Goñi. Madrid 2011 (50)



2.6.4. Proteínas PR como alérgenos alimentarios.

Las proteínas alérgicas se encuentran en los grupos 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 y 14, de la clasificación anteriormente expuesta. En el diagrama siguiente se puede apreciar la clasificación taxonómica de las plantas y las proteínas PR con capacidad alérgica.

Figura 9. Mapa de árbol. División taxonómica de las plantas y las proteínas PR con capacidad alérgica.



Fuente: artículo de Midoro-Horiuti T y colaboradores, 2001 (46)

Más recientemente, se han añadido a la lista de alérgenos algunas proteínas PR del grupo 1 quedando como se expone en el cuadro siguiente.



Figura 10. Listado taxonómico de las proteínas PR con capacidad alergénica.

TABLE 1: Different PR-protein families and allergens identified.

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	—

Fuente: artículo Sinha M y cols, 2014 (51)



2.6.5. Grupo PR-14 de proteínas de defensa vegetal o proteínas de transferencia de lípidos (LTP)

Las proteínas transportadoras de lípidos, *Lipid Transfer Proteín*, denominadas LTP, fueron definidas por primera vez en un artículo clave de Sánchez-Monge y colaboradores en 1999 (52). Se incluyen en el grupo PR-14. Constituyen una familia de alérgenos con capacidad de transportar fosfolípidos y otros grupos de ácidos grasos a través de las membranas celulares. Son proteínas pequeñas de 9 o 10 kg Dalton, altamente conservadas, presentes en grandes cantidades en las plantas superiores y pueden unirse también a grupos acilo. Se encuentran en gran cantidad en el tejido vascular y en las capas externas de las plantas. Están implicadas en la defensa contra patógenos bacterianos y fúngicos, así como frente a situaciones de estrés ambiental tales como sequía, calor, frío o salinidad. Hay evidencias que sugieren su participación en la acción de cutina donde actúan como transportadores de acil-monómeros en el proceso de extensión de la pared celular (44). Se dividen en dos tipos:

- a) Las específicas para ciertas clases de fosfolípidos
- b) las que son capaces de transportar diversas clases de lípidos denominadas LTP no específicas (nsLTP).

Las LTP se pueden dividir según su peso molecular en dos tipos: LTP1 (9-10 KDa, alrededor de 90 aminoácidos) y LTP2 (6-7 KDa, alrededor de 70 aminoácidos). La mayoría de las nsLTP alérgicas pertenecen al tipo 1 (53), ver tabla 1.

Actualmente, hay 46 nsLTP descritas en la base de datos IUIS/WHO (ver tabla 1). Las nsLTP se han descrito en las frutas, verduras, frutos secos, cereales, polen y látex(54). Debido a su extrema resistencia a la proteólisis, estos alérgenos pueden atravesar la barrera inmune gastrointestinal e inducir la síntesis de IgE específica provocando así sintomatología clínica severa (55). Constituyen los alérgenos más importantes de las frutas *Rosáceas*, tales como melocotón (*Prunus persica*, *Pru p 3*), manzana (*Malus domestica*, *Mal d 3*), albaricoque (*Prunus armeniaca*, *Pru ar 3*), cereza (*Prunus avium*, *Pru av 3*) y ciruela (*Prunus domestica*, *Pru d 3*). Se ha sugerido que la alta homología en las secuencias de las nsLTP de las frutas rosáceas (superior al 81%), junto con su elevado grado de reactividad cruzada, indica que todas ellas se unen a epítomos y son comparables (54).



Los cuatro puentes disulfuro que mantienen la estructura tridimensional le confieren estabilidad térmica y proteolítica, lo que explicaría su gran alergenicidad (56). Su pequeño tamaño 9Kd, su similitud tridimensional, su estabilidad frente a la digestión (pepsina) (57) y frente a las altas temperaturas de la cocción (58), hacen que estas proteínas sean altamente alergénicas (59).

La característica más interesante de la estructura de la nsLTP1 es la cavidad hidrofóbica en forma de túnel (60) que recorre la molécula y que parece ser un sitio potencial para la unión de lípidos. Aunque las nsLTP1 de plantas exhiben pliegues globales muy similares, la forma y el tamaño de esta cavidad hidrofóbica varía considerablemente dependiendo de la proteína y/o del ligando. Esto indica claramente una alta plasticidad de la cavidad, que es capaz de acomodar una gran variedad de moléculas hidrofóbicas (53,61).

Las nsLTP1 han sido estudiadas más extensamente que las nsLTP2, que se diferencian en cuanto a la secuencia primaria, con menos del 30% de homología, el tamaño (7 KDa frente a 9 KDa de las LTP1), y la eficiencia en la transferencia de lípidos (se ha demostrado que las nsLTP2 exhiben una mayor actividad en la transferencia de lípidos que las nsLTP1) (53).

Una de las funciones más reportadas de las nsLTP se refiere a la defensa de las plantas contra patógenos. Las LTP se encuentran entre los péptidos antimicrobianos más prometedores exclusivos de plantas. Además de los datos experimentales que indican una acción antimicrobiana, su tamaño, estructura molecular y la presencia de cisteínas en posiciones conservadas, son características de los péptidos antimicrobianos y proteínas relacionadas con la patogénesis de la superfamilia PR-14 (45), en la que han sido clasificadas. Finkina y colaboradores (62) sugirieron que el mecanismo de respuesta de defensa probablemente involucra la secreción de nsLTP al apoplasto, lo que les permite unirse a otras moléculas lipídicas secretadas por las plantas (como el ácido jasmónico) o a moléculas secretadas por microorganismos patógenos (63).



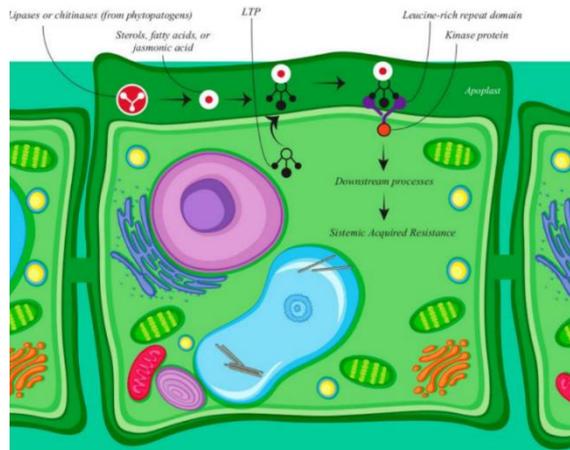


Figura 11. Representación esquemática de la respuesta de defensa de las LTP en una célula vegetal.

Fuente: artículo de Costa-Amador et al publicado en 2021 (63).

Es interesante pensar que las alteraciones en las condiciones ambientales podrían aumentar la expresión de estas proteínas alergénicas, lo que potenciaría la capacidad alergénica de la planta. Además, si los contaminantes generados por el ser humano inducen la expresión de proteínas PR, esto podría ser uno de los mecanismos mediante los cuales el entorno influye en la prevalencia y gravedad de las enfermedades alérgicas. Por lo tanto, evaluar el papel de las proteínas PR en las reacciones alérgicas podría ayudar a explicar algunos casos de reactividad cruzada, así como la variabilidad en la frecuencia de sensibilización y en la severidad de las reacciones en individuos sensibilizados (46).

2.6.6. Jerarquía de la reactividad cruzada.

Los pacientes que padecen el “síndrome LTP” frecuentemente refieren síntomas con múltiples alimentos vegetales debido a la ubicuidad de este panalérgeno en el reino vegetal (59). La relevancia clínica de estos alérgenos varía según la edad y zona geográfica (64). Los estudios epidemiológicos iniciales sobre sensibilización a nsLTP se realizaron en poblaciones del sur de Europa en adultos o adolescentes (54). En nuestra zona, la mayoría de los alergólogos coinciden en que el melocotón es la principal fuente de sensibilización en el síndrome LTP, aunque se ha propuesto que las nsLTP de algunos pólenes, particularmente el de plátano de sombra y artemisia, contribuyen a la sensibilización (65).

De acuerdo con el estudio de Palacin, en el que se analizó la capacidad de unión de IgE de varias IgEs purificadas utilizando sueros de pacientes con síndrome LTP, *Pru p 3* (melocotón)



fue el más frecuentemente reconocido, seguido por *Mal d 3* (manzana), *Cit r 2* (naranja), *Bra o 3* (col), *Sin a 3* (mostaza) y las LTP de frutos secos: *Jug r 3* (nuez) y *Cas s 8* (castaña). En contraste, *Tri a 14*, la LTP del trigo, rara vez fue reconocida en la población estudiada (66).

Además, hay que tener en cuenta, que la positividad de la IgE específica a un alimento no predice la reactividad cruzada (55). La mayoría de los pacientes, aunque muestren positividad para IgE específica, no refieren síntomas con lenteja, soja, maíz y sésamo. En estos alimentos cabe pensar que quizás la LTP es menos abundante o que el cocinado reduce su alergenicidad (67,68).

Actualmente, se han descrito 46 nsLTP por el Subcomité de Nomenclatura de alérgenos de la WHO/IUIS ([World Health Organization](#) and [International Union of Immunological Societies](#)). Hemos traducido al español la nomenclatura aceptada por el subcomité del artículo del grupo de trabajo de la EAACI liderado por Skypala y lo recogemos en la siguiente tabla (ver tabla 1).

Tabla 1. Nomenclatura aceptada para los alérgenos según la WHO/IUIS

TABLA 1 Nomenclatura aceptada para los alérgenos según la WHO/IUIS Subcomité de Nomenclatura de alérgenos				
Especie	Alérgeno	Nombre bioquímico	Peso molecular	UniProt
<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (Ambrosía)	<i>Amb a 6</i>	nsLTP1	10 kDa	O04004
<i>Apium graveolens</i> (Apio)	<i>Api g 2</i>	nsLTP1	9 kDa	E6Y8S8
<i>Apium graveolens</i> (Apio)	<i>Api g 6</i>	nsLTP2	7 kDa	P86809
<i>Arachis hypogaea</i> (Cacahuete)	<i>Ara h 9</i>	nsLTP1	9.8 kDa	B6CEX8
<i>Arachis hypogaea</i> (Cacahuete)	<i>Ara h 16</i>	nsLTP2	8.5 kDa	-
<i>Arachis hypogaea</i> (Cacahuete)	<i>Ara h 17</i>	nsLTP1	11 kDa	-
<i>Artemisia vulgaris</i> (Artemisia)	<i>Art v 3</i>	nsLTP1	12 kDa	POC088
<i>Asparagus officinalis</i> (Espárrago)	<i>Aspa o 1</i>	nsLTP1	9 kDa	-
<i>Brassica oleracea</i> (Col y familia)	<i>Bra o 3</i>	nsLTP1	9 kDa	-
<i>Cannabis sativa</i> (Cannabis)	<i>Can s 3</i>	nsLTP1	9 kDa	W0U0V5
<i>Castanea sativa</i> (Castaña)	<i>Cas s 8</i>	nsLTP1	9 kDa (red)	-
<i>Citrus limon</i> (Limón)	<i>Cit l 3</i>	nsLTP1	9.6 kDa	P84160
<i>Citrus reticulata</i> (Mandarina)	<i>Cit r 3</i>	nsLTP1	9 kDa	P84161
<i>Citrus sinensis</i> (Naranja dulce)	<i>Cit s 3</i>	nsLTP1	9.46 kDa	P84161
<i>Corylus avellana</i> (Avellana)	<i>Cor a 8</i>	nsLTP1	9 kDa	Q9ATH2
<i>Fragaria ananassa</i> (Fresa)	<i>Fra a 3</i>	nsLTP1	9 kDa	Q8VX12
<i>Helianthus annuus</i> (Semilla de	<i>Hel a 3</i>	nsLTP1	9 kDa	Q7X9Q5



girasol)				
<i>Hevea brasiliensis</i> (Árbol del caucho (látex))	<i>Hev b 12</i>	nsLTP1	9 kDa	Q8RYA8
<i>Juglans regia</i> (Nuez)	<i>Jug r 3</i>	nsLTP1	9 kDa	C5H617
<i>Lactuca sativa</i> (Lechuga)	<i>Lac s 1</i>	nsLTP1	9 kDa	-
<i>Lens culinaris</i> (Lenteja)	<i>Len c 3</i>	nsLTP1	9 kDa	A0AT29
<i>Lupinus angustifolius</i> (Altramuz)	<i>Lup an 3</i>	nsLTP1	11 kDa	-
<i>Malus domestica</i> (Manzana)	<i>Mal d 3</i>	nsLTP1	9 kDa	Q5J026
<i>Morus nigra</i> (Mora)	<i>Mor n 3</i>	nsLTP1	10 kDa	P85894
<i>Musa acuminata</i> (Plátano)	<i>Mus a 3</i>	nsLTP1	9 kDa	P86333
<i>Olea europaea</i> (Olivo)	<i>Ole e 7</i>	nsLTP1	9.5 kDa	P81430
<i>Parietaria judaica</i> (Parietaria)	<i>Par j 1</i>	PhosphoLTP	15 kDa	P43217
<i>Parietaria judaica</i> (Parietaria)	<i>Par j 2</i>	PhosphoLTP	10-14 kDa	P55958
<i>Parietaria officinalis</i> (Parietaria)	<i>Par o 1</i>	PhosphoLTP	15 kDa	-
<i>Phaseolus vulgaris</i> (Judía verde)	<i>Pha v 3</i>	nsLTP1	8.8-9 Kda	D3W146
<i>Platanus acerifolia</i> (Platanera de sombra)	<i>Pla a 3</i>	nsLTP1	10 kDa	-
<i>Prunus armeniaca</i> (Albaricoque)	<i>Pru a 3</i>	nsLTP1	9 kDa	P81651
<i>Prunus avium</i> (Cereza)	<i>Pru av 3</i>	nsLTP1	10 kDa	Q9M5X8
<i>Prunus domestica</i> (Ciruela)	<i>Pru d 3</i>	nsLTP1	9 kDa	P82534
<i>Prunus dulcis</i> (Almendra)	<i>Pru du 3</i>	nsLTP1	9 kDa	C0L0I5
<i>Prunus persica</i> (Melocotón)	<i>Pru p 3</i>	nsLTP1	10 kDa	P81402
<i>Punica granatum</i> (Granada)	<i>Pun g 1</i>	nsLTP1	9 kDa	A0A059STC4
<i>Pyrus communis</i> (Pera)	<i>Pyr c 3</i>	nsLTP1	9 kDa	Q9M5X6
<i>Rubus idaeus</i> (Frambuesa)	<i>Rub i 3</i>	nsLTP1	11 kDa	Q0Z8V0
<i>Sinapis alba</i> (Mostaza)	<i>Sin a 3</i>	nsLTP1	12.3 kDa	E6Y2L9
<i>Solanum lycopersicum</i> (Tomate)	<i>Sola l 3</i>	nsLTP1	9 kDa	P93224
<i>Solanum lycopersicum</i> (Tomate)	<i>Sola l 6</i>	nsLTP2	7 kDa	K4BBD9
<i>Triticum aestivum</i> (Trigo)	<i>Tri a 14</i>	nsLTP1	9 kDa	D2T2K2
<i>Triticum turgidum ssp durum</i> (Trigo duro)	<i>Tri tu 14</i>	nsLTP1	9.2 kDa	-
<i>Vitis vinifera</i> (Uva)	<i>Vit v 1</i>	nsLTP 1	9 kDa	Q850K5
<i>Zea mays</i> (Maíz)	<i>Zea m 14</i>	nsLTP 1	9 kDa	P19656-1

Tabla traducida del grupo de trabajo de la EAACI. Artículo publicado en 2021 por Skypala y cols (44)



2.6.7. Caracterización de la LTP del melocotón.

Pru p 3 (LTP del melocotón) es la proteína alergénica principal del melocotón y comenzó a ser descrita por Pastorello y colaboradores, un grupo italiano en el año 1999-2000 (69). Inmediatamente, aparecieron estudios realizados por grupos españoles que profundizaban en el conocimiento de este tipo antigénico. Como ocurre con el resto de las proteínas PR-14, *Pru p 3* está presente en mayor cantidad en las capas externas del fruto. En este sentido, se ha comunicado que la concentración de proteína puede ser hasta siete veces mayor en piel que en pulpa (70,71), lo que explica porque muchos pacientes toleran la ingesta de la fruta desprovista de la piel.

La proteína *Pru p 3* tiene un peso molecular bajo, de 9 kDa, es termoestable y resistente a enzimas digestivas (57). Su estructura muestra una parte principal consistente en un dominio compacto α -helicoidal con cuatro hélices que están conectadas por bucles cortos. Los cuatro puentes disulfuro formados por 8 residuos de cisteína conservados les confieren una gran resistencia a temperaturas extremas (cocción) y cambios de PH (ácido gástrico). Se piensa que los posibles candidatos implicados en la formación de epítomos son los 5 residuos con carga positiva, es decir Arg39, Thr40, Arg44, Lys80 y Lys91. Por otra parte, se han identificado 3 regiones de epítomos potencialmente capaces de ligar IgE utilizando una base de datos de péptidos sintéticos (decámeros=10 aminoácidos), con exploración de la secuencia proteica completa que se mantiene en las LTP de otras frutas rosáceas (72)



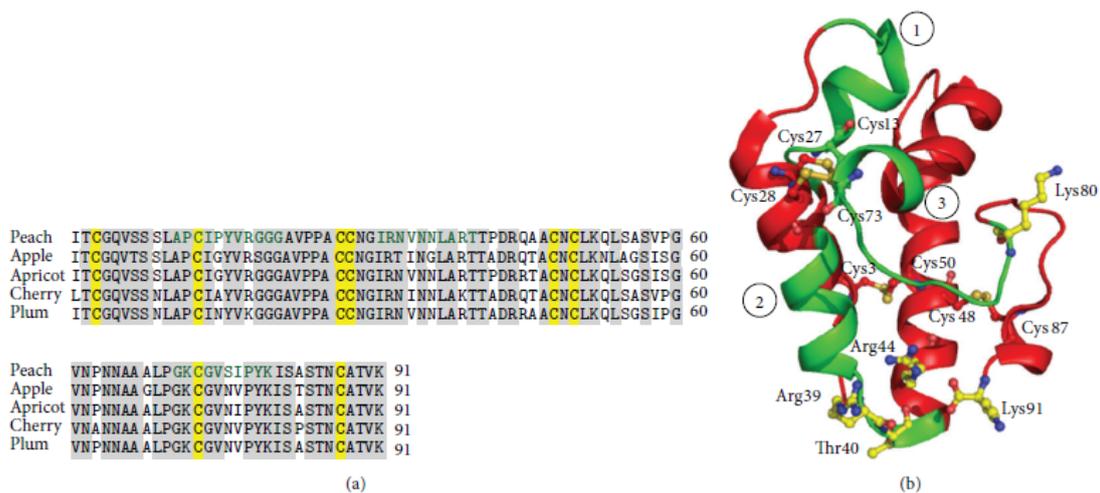


FIGURE 14: (a) Multiple sequence alignment of allergens of ns-LTPs from four Rosaceae fruits: peach, apple, apricot, and cherry. The identical sequences are highlighted in grey. Eight conserved cysteine residues are highlighted in yellow. The speculated three IgE binding epitopes of Pru p 3 from peach are marked in green. (b) Overall structure of ns-LTP, Pru p 3 showing the three possible IgE epitope binding regions (in green) marked from 1 to 3. The five charged residues in yellow having a possible role in epitope recognition and the eight cysteine residues forming four disulphide bridges are also marked.

Figura 12. Representación gráfica del alérgeno nsLTP de cuatro Rosáceas: melocotón, albaricoque, manzana y cereza.

Fuente: artículo Sinha M y cols, 2014 (51).

En la Figura 12 se representa, a la izquierda (a), las secuencias de aminoácidos de las frutas rosáceas melocotón, manzana, albaricoque, cereza y ciruela. Las secuencias idénticas están marcadas en gris, mientras que los residuos conservados de cisteína se destacan en amarillo. Los epítomos, que se especula podrían unirse a la IgE, se indican en verde. A la derecha (b) se representa la estructura tridimensional de la proteína nsLTP (*Pru p 3*). En esta representación, las regiones de los epítomos potenciales que podrían ligar a la IgE están marcadas en verde y numerados como 1,2,3. Los cinco residuos con carga están resaltados en amarillo, ya que se postula que podrían desempeñar un papel en el reconocimiento de epítomos, mientras que los ocho residuos de cisteína, que forman los cuatro puentes disulfuro, también se marcan para su visualización (Cys).



2.6.8. Manifestaciones clínicas del síndrome LTP.

Este síndrome es heterogéneo y los pacientes presentan una gran variabilidad clínica. La ausencia de guías clínicas de consenso para su diagnóstico y tratamiento complica su manejo. La sintomatología, puede oscilar desde leve, como síndrome de alergia oral (SAO) o urticaria de contacto, hasta graves como shock anafiláctico tras la ingestión del alimento vegetal. Existen artículos que intentan identificar las lagunas y los puntos clave del manejo del paciente con síndrome LTP (73). Es el caso del artículo recientemente publicado en 2024 por García BE y colaboradores, donde se pone de manifiesto la uniformidad en la práctica clínica en los principales puntos del diagnóstico de este complicado síndrome entre los alergólogos españoles. Se llevó a cabo la encuesta a 224 alergólogos, bajo preguntas PICO y posterior validación mediante método Delphi. Se barajan diferentes fenotipos de pacientes y su evolución a lo largo del tiempo.

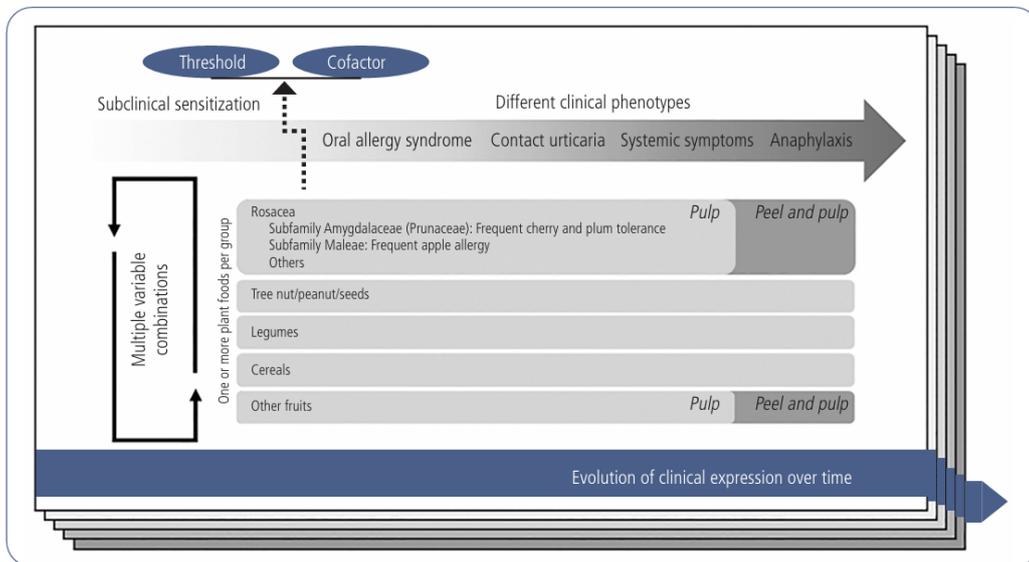


Figure 1. Sensitization to LTP can manifest with lack of reactivity to plant foods or manifestations of different degrees of severity with different plant foods in the same individual. The fact that a high threshold or cofactors are required for the reaction in some cases could favor this duality of clinical response according to the amount of food and/or presence/absence of cofactors. The allergen LTP is present in many plant foods, and cross-reactivity is commonly observed. The absence of established clinical allergy cross-reactivity patterns with plant foods makes it difficult to predict reactions. Finally, it has been observed that food allergy and sensitization to LTP can evolve in some patients, leading to reactions with new plant foods.

Evolución a lo largo de los años del Síndrome LTP. Fuente: artículo de García BE y cols. (73).

Los pacientes con síndrome LTP pueden presentar ausencia de reacción a algunos alimentos vegetales o manifestar diferentes grados de severidad con distintos alimentos con LTP. El umbral de tolerancia al alimento puede ser variable en presencia o ausencia de cofactores (73). Las reacciones pueden variar y ser locales o sistémicas:



Reacciones locales (limitadas al lugar de contacto del alimento)

- Orofaringe: síndrome de alergia oral (SAO). Prurito oral o faríngeo tras la ingestión del alimento vegetal. En ocasiones, puede acompañarse de disfonía o edema de labios, lengua, úvula y laringe. Este síndrome suele aparecer en pacientes polínicos tras la ingesta de melocotón u otras rosáceas crudas.
- Tracto gastrointestinal: Náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea.
- Piel: Urticaria tras el contacto con la piel del melocotón; en general, en pacientes sensibilizados a melocotón.
- Tracto respiratorio: Rinoconjuntivitis y/o asma. Se produce tras la inhalación de sus productos o manipulación de los alimentos.

Reacciones sistémicas (más frecuentes en los pacientes sensibilizados a piel y pulpa y en los que no tienen de forma concomitante alergia al polen)

- Leves-moderadas: **Urticaria** generalizada. Lesiones habonosas generalizadas con intenso prurito que pueden asociarse a edema de glotis o angioedema deformante de cara. A veces, los habones no son claramente visualizados y el paciente refiere prurito intenso de toda la piel con sensación de calor invalidante y con eritema generalizado que precisa tratamiento.
- Graves: **Anafilaxia**. Síntomas que afectan a más de un órgano o sistema como piel, tracto respiratorio, aparato digestivo y/o sistema circulatorio. Los síntomas suelen comenzar por urticaria y progresivamente afectar con tos, disnea, sibilantes, opresión faríngea, dolor abdominal, vómitos, diarrea, relajación de esfínteres, contracciones uterinas, hipotensión, síncope e incluso la muerte. La clasificamos según la escala validada oFASS (74).



- **Anafilaxia dependiente de alimento inducida por cofactores.** Desde hace unos años, venimos observando que los pacientes sensibilizados a una proteína alimentaria pueden presentar una reacción sistémica grave cuando además de comer el alimento, concurren circunstancias potenciadoras como ejercicio físico intenso, toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), toma de bebidas alcohólicas de forma aislada o en combinación (75). Recientemente, se barajan nuevas circunstancias que podrían ser agravantes como menstruación, falta de sueño, cansancio extremo, estrés o fiebre; pero no existen estudios reglados o ensayos clínicos que lo corroboren. Este tema merece un apartado aparte.

2.6.9. Factores agravantes o potenciadores (cofactores) en las reacciones alérgicas a alimentos ligadas a LTP.

COFACTORES CLÁSICOS. Ejercicio físico, antiinflamatorios no esteroideos y alcohol.

La contribución de factores o circunstancias que agravan la reacción de hipersensibilidad sistémica inmediata se conoce como cofactor (75). El más reconocido es el **ejercicio físico** intenso. Los pacientes con anafilaxia inducida por ejercicio físico dependiente de alimentos (FDEIA) generalmente tienen anticuerpos IgE contra el alimento sensibilizante; pero la ingesta de alimentos por sí sola no logra desencadenar los síntomas (76). En la década de los 90 se diagnosticaba sobre todo en pacientes sensibilizados a ω -5 gliadina del trigo (77). Se debe demostrar la sensibilización a dicho alimento y la tolerancia al ejercicio físico en ausencia de la ingesta del alimento. El primer artículo publicado al respecto fue en 1979. El caso clínico trataba de un corredor de atletismo que sufrió una anafilaxia durante la carrera y que previamente (cuatro horas antes) había comido almejas. Posteriormente, el corredor toleró la carrera sin ingesta previa de moluscos y viceversa (78) y se comprobó sensibilización a almeja mediante prick test. Ya, en este artículo, se habla del umbral de tolerancia y postula que el ejercicio debe disminuir el umbral de liberación de citocinas por el mastocito y basófilo o aumentar la absorción del alimento (78).

La toma de antiinflamatorios no esteroideos (**AINE**) es también reconocida como cofactor en la anafilaxia dependiente de alimento (FDEIA) (43). En el año 2005, Matsuo, estudió a seis pacientes con FDEIA asociada a la toma de trigo y los provocó con ejercicio físico



concomitante tras la toma de trigo y después comparó la respuesta de estos pacientes con la toma de aspirina e ingesta de trigo concomitante. Estudió la elevación de la gliadina en sangre en dichos pacientes comparado con un grupo control no alérgico. En los resultados se observa un aumento de la concentración de gliadina en sangre en los pacientes con FDEIA alérgicos a trigo tras la toma de AAS (79) comparado con el grupo control. Aunque la fisiopatología de los cofactores no es del todo conocida, se postula que los cambios en la osmolaridad sérica y el PH, los cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal y la redistribución del flujo sanguíneo juegan un papel importante. Los AINE producen un daño en las uniones de la mucosa gastrointestinal, lo que podría conducir a una mayor permeabilidad facilitando la absorción de alérgenos (80,81).

Hay dos hipótesis que se barajan en el artículo de Bartra en cuanto a la patogenia de la función de los AINE como factores potenciadores de anafilaxia. Una de las hipótesis es que aumenta la permeabilidad gastrointestinal y por tanto la absorción del alérgeno (79). Es bien conocido que las prostaglandinas juegan un rol importante en la defensa y la reparación de la mucosa intestinal. Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la producción de prostaglandinas; por lo tanto, dejan el tejido gastrointestinal más susceptible para el daño causado por el ácido y la bilis, con menos capacidad para recuperar la mucosa (82). Además, los antiinflamatorios inducen daño mitocondrial que conduce al mal funcionamiento de las células epiteliales del tubo digestivo y aumento de la permeabilidad intestinal (83).

La segunda hipótesis que postula Bartra (84) se basa en la alteración de la vía de la ciclooxigenasa (COX). Otros autores han demostrado que los inhibidores selectivos de COX-2 (nimesulide y etodolaco) no aumentaron la severidad de las reacciones alérgicas a alimentos (85). Además, se ha demostrado que la prostaglandina E1, un prostanoide importante derivado de la vía COX, es protectora en pacientes con anafilaxia dependiente de alimentos inducida por ejercicio físico (86).

Diversos estudios han documentado casos clínicos donde la toma concomitante de **alcohol** actúa como cofactor en reacciones alérgicas. Por ejemplo, se ha documentado que el consumo de alcohol está presente en aproximadamente el 15% de los casos de anafilaxia (82). El mecanismo por el cual el alcohol produce este efecto es desconocido. Se postula que el alcohol podría aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal, facilitando la absorción



de alérgenos alimentarios hacia el torrente sanguíneo, lo que incrementa la exposición sistémica a los mismos (87). Se ha descrito que el alcohol induce una modificación en la expresión de las proteínas de las uniones intercelulares ZO-1 y claudina-1 del epitelio intestinal, por lo que aumentaría la permeabilidad de la barrera intestinal (88). También se ha sugerido que el alcohol podría modular la respuesta inmune a través de la inhibición de citoquinas reguladoras o la activación de mastocitos y basófilos o aumentando la liberación de mediadores inflamatorios. Otro mecanismo que se postula es que el alcohol inhibe la captación de adenosina, lo que induce un aumento en la adenosina extracelular y mejora la activación de los mastocitos y basófilos inducidos por el receptor de alta afinidad FcεRI (89). En algunos modelos murinos se ha demostrado que la toma de alcohol se relaciona con niveles altos de IgE y bajos de IgG (90). Además, su efecto vasodilatador y la interacción con otros cofactores, como el ejercicio físico o los antiinflamatorios no esteroideos, podrían amplificar la severidad de las reacciones alérgicas (91).

COFACTORES EMERGENTES

Circunstancias vitales difíciles de medir o controlar como son el estrés, el cansancio físico extremo, la falta de sueño o la menstruación pueden justificar por qué unas veces se tolera el alimento y otras no. La falta de estudios reglados y la ausencia del conocimiento sobre el mecanismo subyacente en estos factores de riesgo nos limita su categorización (82). Además, la fatiga mental y física varía a lo largo del ciclo menstrual, lo que podría influir en la respuesta del organismo a diversos estímulos (92). En una revisión reciente sobre cofactores coordinada por Joan Bartra, se analizan estos cofactores de forma individual (82). En cuanto a los estrógenos, se hace referencia en esta revisión, que la incidencia de anafilaxia es mayor en mujeres comparado con hombres, pero sólo en la edad reproductiva (82,93). Esto apunta hacia los estrógenos o la progesterona como los factores que potencian la reacción alérgica (93). En 2015 se publicó un artículo donde se describe la susceptibilidad del género femenino en modelos murinos de padecer reacciones anafilácticas, esto apunta hacia los estrógenos con una mayor expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial y producción de óxido nítrico (94). De todas maneras, no existen estudios reglados en humanos y el mecanismo subyacente es desconocido.



2.7. TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

No existe un documento de consenso específico sobre el manejo de la alergia alimentaria por LTP y existen lagunas que se detallan en publicaciones recientes (73). Se necesita más evidencia científica para evitar la variabilidad clínica. El tratamiento de elección de la alergia alimentaria y del “Síndrome LTP” es la evitación del alérgeno, retirar el alimento causante de la dieta y manejar las reacciones agudas. Sin embargo, esta estrategia puede ser compleja, debido a la amplia distribución en el reino vegetal de la LTP (*Pru p 3*) y su alta capacidad de reactividad cruzada entre diferentes especies. La actitud terapéutica común en España, medida mediante el método Delphi en el grupo coordinado por Goikoetxea (73), es permitir el consumo de los alimentos que tolere el paciente y evitar el alimento que le haya causado síntomas, pero en ocasiones, es el paciente el que restringe su dieta por miedo a reacciones graves (6,7,95), lo que refuerza la necesidad de estrategias terapéuticas que minimicen este impacto.

Estudios recientes, como APPEAL-1 y APPEAL-2, han puesto de manifiesto que la restricción dietética en alergia alimentaria no sólo afecta la calidad de vida de los pacientes, sino que tiene un impacto emocional y social significativo, aumentando la ansiedad y el miedo a la exposición accidental (6,7).

Desde 2009 existe la inmunoterapia sublingual con extracto de Pru p 3 “SLIT-melocotón®”, que contiene 50µg/ml de Pru p 3. Está comercializada por laboratorios ALK-Abelló (S.A. Madrid España). La duración del tratamiento no está claramente establecida. Las primeras publicaciones consistentes fueron publicadas en 2009, por Fernández-Rivas y colaboradores. En este estudio, con diseño doble ciego placebo controlado, los pacientes recibieron 6 meses de tratamiento de SLIT-melocotón® (96). Existen determinados artículos que se centran en la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con Pru p 3 con resultados prometedores. Cabe destacar el de Gómez y colaboradores de 2017, en el que analizan la seguridad y eficacia del extracto SLIT-melocotón® en una muestra de 36 pacientes con reacciones sistémicas que recibieron tratamiento durante 1 año (97) comparado con 12 pacientes como grupo control. En nuestra zona de Murcia, González Pérez y colaboradores, realizaron el análisis comparativo de los parámetros inmunológicos en un grupo activo de 24 pacientes con reacciones sistémicas, que recibieron durante 3 años inmunoterapia con SLIT-melocotón®



(98), comparado con 14 pacientes del grupo control. En este último, se objetivó una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados con SLIT-melocotón® comparado con el grupo control.

2.8.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La relevancia de este estudio radica en la necesidad de comprender mejor no solo la eficacia de la inmunoterapia sublingual, sino también la evolución de la calidad de vida en los pacientes a lo largo de los años tras la finalización del tratamiento y en comparación con aquellos que no recibieron el tratamiento. Esta comparación con un grupo control permitirá proporcionar una visión más clara de los efectos de SLIT-melocotón® a largo plazo teniendo en cuenta variables como la ansiedad, el miedo, las restricciones sociales y la percepción de la mejora clínica.

La justificación para llevar a cabo este estudio está también en la necesidad de mejorar las estrategias de tratamiento basadas en la evidencia científica disponible, contribuyendo a optimizar los cuidados de los pacientes con síndrome LTP. Además, esta tesis explorará la persistencia de la mejora en la tolerancia a los alimentos problemáticos y la posible discordancia entre las pruebas cutáneas y las moleculares; lo que podría llevar a una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos involucrados.

En resumen, nuestro proyecto ofrece la oportunidad de evaluar de manera integral los beneficios a largo plazo de la inmunoterapia con SLIT-melocotón®, comparando su impacto con un grupo control. Esto permitirá guiar futuras intervenciones terapéuticas y mejorar el bienestar físico, psicológico y social de los pacientes afectados por el síndrome LTP.



Para formular nuestra pregunta PICO, necesitamos desglosar los siguientes componentes:

P (Población): Pacientes con síndrome LTP con afectación de su calidad de vida y restricción dietética. Con reacciones graves desde urticaria generalizada hasta anafilaxia.

I (Intervención): Inmunoterapia sublingual con SLIT melocotón®.

C (Comparación): Pacientes con síndrome LTP que no han recibido tratamiento con SLIT-melocotón® (grupo control).

O (Outcome-Resultados): Calidad de vida medida a través del cuestionario FAQLQ, antes y después del tratamiento y comparado con un grupo control, y evaluación de los parámetros inmunológicos (IgE específica a Pru p 3, IgG4 a Pru p 3) durante el seguimiento hasta 5 años después de la suspensión del tratamiento.

Pregunta PICO: ¿Cómo afecta la inmunoterapia sublingual con SLIT-melocotón® a la calidad de vida y a los parámetros inmunológicos (IgE específica a Pru p 3 e IgG4 a Pru p 3) de los pacientes con síndrome LTP, comparado con un grupo control (sin tratamiento), antes y después de la inmunoterapia, y durante un seguimiento de 5 años posterior a la suspensión del tratamiento?





3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula para el objetivo principal

H_0 = No hay mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual SLIT-melocotón® en comparación con el grupo control, ni con su calidad de vida antes de del tratamiento, ni durante el seguimiento posterior a su suspensión hasta los 5 años.

Hipótesis alternativa para el objetivo principal

H_1 : Los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual SLIT-melocotón® experimentan una mejora significativa en su calidad de vida en comparación con el grupo control y en comparación con su calidad de vida antes del tratamiento. Esta se mantiene incluso hasta 5 años tras haber suspendido la inmunoterapia.





4. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es evaluar la mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual SLIT-melocotón®, comparado con un grupo control. Se analizará la evolución de la puntuación en el cuestionario FAQLQ a lo largo del tiempo hasta cinco años tras haber suspendido dicho tratamiento. Se analizará tanto la mejora en la puntuación global como en cada uno de los dominios.

4.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer cuánto tiempo es necesario mantener el tratamiento con SLIT-melocotón® para obtener una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes con Síndrome LTP.
2. Analizar los parámetros inmunológicos (IgE específica a Pru p 3 e IgG4 a Pru p 3) anualmente en los pacientes con Síndrome LTP hasta cinco años después de la suspensión del tratamiento inductivo con SLIT-melocotón®.
3. Comparar la respuesta inmunológica (niveles de IgE específica a Pru p 3 e IgG4 a Pru p 3) en tres grupos de pacientes que han recibido tratamiento con SLIT-melocotón® durante tres, dos y un año.
4. Investigar la discordancia entre las pruebas cutáneas y las moleculares, para determinar si los test cutáneos son adecuados para evaluar la sensibilización a pólenes en pacientes con síndrome LTP y explorar la necesidad de análisis moleculares más específicos.
5. Valorar la tolerancia a los alimentos previamente problemáticos en pacientes tratados con SLIT-melocotón® y compararlos con pacientes no tratados.
6. Desarrollar estrategias de tratamiento y apoyo basadas en los resultados obtenidos, con el fin de mejorar no sólo la salud física, sino también el bienestar psicológico y social de los pacientes, especialmente en los dominios que reflejan la ansiedad, la interrupción social y la necesidad de evitar el alimento.





5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1. Diseño del estudio.

Estudio experimental de casos y controles, ambispectivo (mixto retrospectivo y prospectivo), abierto, controlado. El estudio se ha realizado en el Hospital Reina Sofía de Murcia, que da cobertura al área VII del Servicio Murciano de Salud. El reclutamiento y seguimiento de los pacientes se ha realizado bajo las visitas establecidas según el protocolo validado por el comité de ética “síndrome-LTP” establecido en nuestro hospital desde 2015 hasta 2024. Los pacientes han sido diagnosticados en las consultas externas de Alergología de dicho hospital bajo la práctica clínica habitual y seguidos anualmente tras finalizar la inmunoterapia con SLIT-melocotón®.

Distinguimos un grupo activo de 64 pacientes (que recibieron inmunoterapia específica (ITE) con SLIT-melocotón®) y un grupo control de 14 pacientes con Síndrome LTP que decidió no tomar SLIT-melocotón® por distintos motivos, económicos o que no deseaban inmunoterapia.

Para garantizar la homogeneidad entre grupos se analizaron los siguientes parámetros

- a) severidad de reacción mediante la escala oFASS (variable numérica de 1 a 5, ver anexo D),
- b) afectación de la calidad de vida mediante el cuestionario Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ variable numérica de 0 a 174, ver anexo C)
- c) parámetros analíticos antes y después de finalizar la ITE (variables numéricas discontinuas) IgE total, IgE específica a Pru p 3, IgG4 a Pru p 3.

Dentro del grupo activo, se distinguen tres grupos de pacientes, que recibieron durante 3, 2 y 1 año tratamiento con SLIT-melocotón® según el protocolo “Síndrome LTP” que se adjunta en el anexo A.

Los resultados se comparan con un grupo control de 14 pacientes que no han sido tratados con inmunoterapia SLIT-melocotón®.



Figura 13. Cronograma del diseño del estudio. Visitas a las consultas

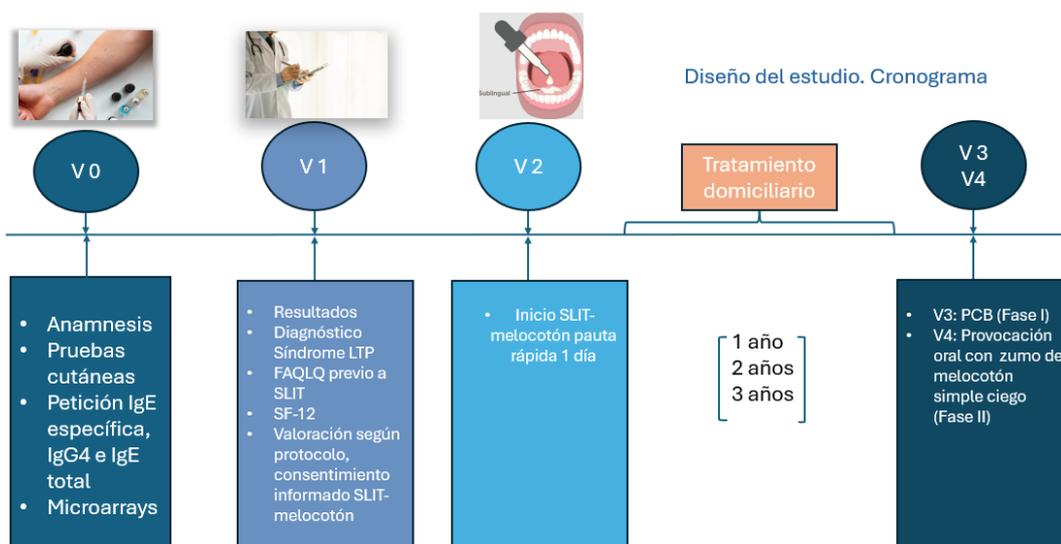


Figura elaborada por la autora. V0: visita cero, V1: visita uno, V2: visita dos, V3: visita tres, PCB: placebo (Fase I), V4: visita cuatro (Fase II). FAQLQ (*Food Allergy Quality of Life Questionnaire del inglés* cuestionario de calidad de vida en pacientes con alergia alimentaria) Fotografías obtenidas con licencia mediante *Freepik*.

Figura 14. Seguimiento del paciente tras suspender el tratamiento. Visitas.

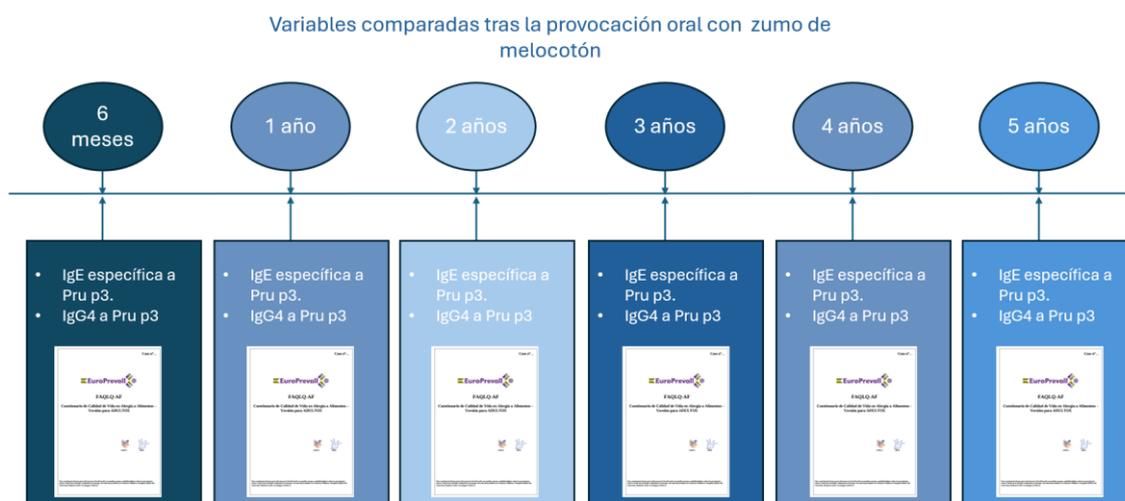


Figura elaborada por la autora



5.1.1. Materiales.

5.1.1.1. Inmunoterapia SLIT-melocotón®

Los pacientes que cumplen criterios y son incluidos en el estudio reciben inmunoterapia específica con SLIT-Melocotón® de ALK-Abelló que contiene Pru p 3. Es un tratamiento sublingual que contiene extracto alérgico de melocotón, estandarizado biológicamente con su alérgeno mayoritario Pru p 3 cuantificado en microgramos (50 µg/ml).

- a) Composición: La equivalencia de la dosis de Pru p 3 en el extracto estandarizado se describe a continuación
- **Dosis en µg de Pru p 3**
 - Cada vial 4 de SLIT-melocotón® (mantenimiento) contiene 2 ml (50 µg/ml), equivalentes a **100 µg de Pru p 3**.
 - La dosis diaria prescrita es de **4 gotas (cada ml contiene 20 gotas)**, lo que corresponde a una dosis acumulativa.
 - La **dosis diaria de mantenimiento** administrada al paciente equivale a **10 µg de Pru p 3**.
 - **Contenido de Pru p 3 en el melocotón**
 - Un melocotón promedio de 160 g contiene entre **1 y 4 mg de Pru p 3**, con una media de **2 mg de Pru p 3 por pieza de fruta** (99).
 - **Equivalencia entre el tratamiento y el consumo de melocotón**
 - Si asumimos un valor medio de **2 mg de Pru p 3 por melocotón**, la dosis diaria administrada al paciente (10 µg de Pru p 3) equivale a consumir **2/100 partes de un melocotón de 160 g**.

Cálculo de la concentración por gota:

Para determinar la cantidad de Pru p 3 en cada gota, dividimos la cantidad total de Pru p 3 en 1 ml entre el número de gotas en 1 ml.

$$\text{Cantidad por gota} = \frac{\text{Concentración por ml}}{\text{Número de gotas por ml}}$$
$$\text{Cantidad por gota} = \frac{50 \mu\text{g/ml}}{20 \text{ gotas/ml}} = 2.5 \mu\text{g/gota.}$$





Figura 15. Línea del tiempo. Meses de tratamiento SLIT® equivalencia con una pieza de melocotón

Figura realizada por la autora con la ayuda de Freepik. Línea del tiempo. Equivalencia de SLIT-melocotón®. Si cada día el paciente toma 4 gotas=10 µg de Pru p 3 necesitaría 6.6 meses para alcanzar una dosis acumulativa de 160 g de Pru p 3 (equivalente a una pieza de melocotón)

- Por lo tanto, un paciente necesitaría entre **6 y 7 meses** de tratamiento diario con **10 µg de Pru p 3** para alcanzar una dosis acumulativa equivalente a la cantidad de Pru p 3 presente en un melocotón de 160 g.
- b) Vía y pauta de administración: el extracto se administra vía sublingual, se mantiene durante 2 minutos y se deglute. La pauta de administración de la inmunoterapia fue de un día, pauta ultrarrápida (Ver tabla 2). Si el paciente experimentaba efectos adversos intensos como prurito oral intenso o urticaria, se administraba la pauta en dos días de tratamiento (Ver tabla 3). Si no la tolera deglutida, el paciente la mantiene sublingual y la escupe.



Tabla 2. Pauta ultrarrápida de SLIT-melocotón®. Un día

Días	Vial	Concentración (µG/ml)	N.º de gotas	ml	Intervalo
Día 1	Vial 1	0,05	1	0,04	15 min
			10	0,4	15 min
	Vial 2	0,5	1	0,04	15 min
			10	0,4	15 min
	Vial 3	5	1	0,04	15 min
			10	0,4	15 min
	Vial 4	50	1	0,04	15 min
			2	0,08	15 min
			4	0,16	15 min

Tabla 3. Pauta rápida de SLIT-melocotón®. Dos días.

Días	Vial	Concentración (µG/ml)	N.º de gotas	ml	Intervalo
Día 1	Vial 1	0,05	1	0,04	15 min
			10	0,4	15 min
	Vial 2	0,5	1	0,04	15 min
			10	0,4	15 min
	Vial 3	5	1	0,04	15 min
			10	0,4	15 min
Día 2	Vial 4	50	1	0,04	15 min
			2	0,08	15 min
			4	0,16	15 min
			8	0,32	30 min
			10	0,4	60 min

5.1.1.2. Pruebas intraepidérmicas o prick test

Es la prueba cutánea que permite demostrar la sensibilización y el mecanismo IgE mediado. Se realiza in vivo, sobre el paciente, en la cara volar del antebrazo y en la consulta de alergia. Se coloca una gota sobre la piel del paciente de extracto alergénico comercial (prick test) o alimento natural (prick-prick). Se punciona la piel atravesando la gota o el alimento para introducir una pequeña cantidad de extracto en la epidermis del paciente. Es una técnica sencilla, práctica, rápida y segura. Nos proporciona información en unos 20 minutos y se hace de rutina en la consulta de alergología. Debe ser realizada por personal entrenado, enfermería o facultativos. Si se lleva a cabo correctamente, la prueba ofrece una alta reproducibilidad. La interpretación de la prueba ha de ser supervisada también por personal



entrenado (facultativos). Una prueba intraepidérmica positiva no siempre indica que el paciente sea alérgico. Las pruebas han de estar en concordancia con la historia clínica, y podrían informar sólo de sensibilización sin clara expresión clínica.

Los extractos antigénicos utilizados han de estar correctamente estandarizados para reducir la variabilidad en los resultados. Los extractos de polen y alimentos utilizados para el diagnóstico consisten en mezclas complejas de alérgenos mayores (que sensibilizan a más del 50% de los pacientes alérgicos a un polen o alimento en particular), alérgenos menores de menor prevalencia, panalérgenos y moléculas no alergénicas (50). La estandarización se realiza mediante la actividad biológica del alérgeno y mediante la cuantificación de alérgeno mayoritario del extracto. Esto garantiza que sean reproducibles de un lote a otro.

Los prick test comerciales que hemos utilizado en la consulta de nuestro hospital están comercializados por Laboratorios Leti®. Las pruebas de rutina realizadas en todos nuestros pacientes han sido con la batería de extractos de pólenes (*Artemisia vulgaris*, mezcla de gramíneas, *Phleum pratense*, *Parietaria judaica*, *Chenopodium album*, *Salsola kali*, *Platanus acerifolia*, *Olea europaea* y *Cupressus arizonica*). Respecto a los trofoalérgenos hemos testado la batería de alimentos proporcionada por el mismo laboratorio (melocotón, manzana, pera, piña, kiwi, melón, fresa, plátano, tomate, maíz, avellana, cacahuete, almendra, pipa de girasol, pistacho y nuez).

Para el prick test con LTP de melocotón *Prunus persica*, Pru p 3, hemos utilizado un extracto comercial del alérgeno recombinante suministrado por ALK-Abelló (30 µg/ml). La selección de este extracto se fundamenta en el estudio de Díaz-Perales resuelto en *Pichia pastoris* (2003), en el que se demostró que tanto Pru p 3 recombinante como el natural (principal alérgeno del melocotón) presentan una reactividad inmunológica equivalente. Esto respalda su uso como herramienta diagnóstica en la alergia a frutas (100).

Por lo que respecta a los alimentos restantes utilizados en el estudio, se ha utilizado el alimento natural sobre la piel del brazo, esto se denomina técnica prick-by-prick.



5.1.1.3. Detección de IgE específica en suero frente a Pru p 3.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos se ha convertido en una herramienta esencial en el algoritmo y diagnóstico de la enfermedad alérgica. Es complementario a las pruebas *in vivo* y permite cuantificar los niveles de IgE específica en suero dentro de un rango de 0 a 100 KU/L.

La presencia de IgE específica en suero frente a un alimento determina si un paciente está sensibilizado e identifica la propensión a una reacción alérgica. No significa alergia, sino sensibilización.

Las técnicas más utilizadas son inmunoensayos. Se basan en la reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), empleando moléculas señalizadoras o marcadores para detectar dicha reacción. Estos estudios pueden utilizarse tanto para detectar la presencia de un analito de la muestra (sistemas cualitativos) bien sea el Ag o el Ac, así como para medir la concentración a la que se encuentra el mismo (sistemas cuantitativos). Algunas de estas técnicas siguen realizándose con un gran componente manual, otras se han semiautomatizado y muchas se han automatizado completamente. Además, en estas técnicas se puede estudiar un único analito (técnicas *uniplex* o *singleplex*) o varios analitos simultáneamente (técnicas *multiplex*). Las nuevas aplicaciones de la nanotecnología y la miniaturización en las técnicas multiplex permiten el abordaje de nuevos sistemas de diagnóstico clínico, como los microarrays basados en el uso de chips de vidrio, sobre los que se realiza el inmunoensayo (101).

El RAST (*Radio AllergoSorbent test*) es un inmunoensayo. El marcaje se realiza con un anticuerpo secundario unido a un radioisótopo. Se utiliza para cuantificar la IgE específica sérica. La técnica fue comercializada en 1974 por *Pharmacia Diagnostics AP* (Uppsala, Suecia), siendo el RAST un nombre de marca. Actualmente, los marcadores isotópicos han caído en desuso (radioinmunoanálisis RIA). Los sistemas que utilizamos en la actualidad son los que usan marcadores enzimáticos (enzimoinmunoanálisis, ELISA), en los cuales la cantidad de señal emitida (unidades de señal de fluorescencia, quimioluminiscencia o densidad óptica) es proporcional a la cantidad de IgE humana que está fijada entre los Ac de captura y de detección (102).

En nuestro centro se utiliza la técnica de cuantificación InmunoCAP®. Es una técnica cuantitativa de IgE frente a extractos completos. Los valores se expresan en unidades



internacionales por mililitro (IU/ml) o se convierten a unidades masa, utilizando el factor de conversión de 1UI=2.4 nanogramos (ng) de proteína (103). En el pasado, estas técnicas tenían un límite inferior de 0.1 kU/L de detección, pero en la actualidad son capaces de detectar cantidades por debajo de 0.1 kU/L de IgE específica. Los alérgenos tanto nativos como recombinantes de cada plataforma pueden consultarse actualizados en: <http://phadia.com/es/Productos/ImmunoCAP-Allergens>.

La detección in vitro de IgE específica frente a extracto alérgico completo como, por ejemplo, la IgE específica frente a melocotón contiene principalmente componentes alérgicos, pero también puede contener componentes no alérgicos. En este sentido, se ha producido una gran evolución en los últimos años con el denominado diagnóstico por resolución de componentes o “alergia molecular”. Estos alérgenos los podemos clasificar como genuinos de una fuente alérgica o como marcadores de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alérgicas (104).

El sistema multiplex de detección múltiple de alérgenos, frente al estudio individual por separado presenta las siguientes ventajas (101,104):

- En los pacientes polisensibilizados, esta técnica identifica la existencia de co-sensibilización (sensibilización a diferentes proteínas específicas) o, por el contrario, identifica sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada (proteínas homólogas presentes en diferentes fuentes alérgicas).
- Este sistema proporciona también un pronóstico, al identificar marcadores con mayor riesgo de reacciones graves (por ejemplo, sensibilización a proteínas de almacenamiento o LTP) o, por el contrario, identifica marcadores de menor riesgo (como por ejemplo sensibilización a profilinas o PR-10).

5.1.1.4. IgG4 a Pru p 3.

En cada visita antes de la intervención y seis meses después se ha extraído un tubo de suero de bioquímica para medir la cantidad de IgG4 frente a Pru p 3.



5.1.1.5. IgE total.

En cada visita antes de la intervención (inicio) y seis meses después (Post-provocación) se ha extraído un tubo de suero de bioquímica para medir la cantidad de IgE total

5.1.1.6. InmunoCAP® ISAC® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia).

ISAC® (Immuno Solid-phase Allergen Chip). Se ha realizado a todos los pacientes del grupo activo antes de comenzar la ITE. Es un inmunoensayo multiplex basado en microarrays. Tiene unas ventajas bien definidas. Este análisis distingue el perfil de sensibilización del paciente y así poder permitir la ingesta de alimentos con el menor riesgo posible. Este análisis facilita distinguir entre sensibilización especie-específica y sensibilización cruzada por panalergeno (como por ejemplo LTP o profilinas).

Esta técnica de análisis permite la detección simultánea de anticuerpos IgE específicos a múltiples alérgenos en una sola muestra.

5.1.1.7. Prueba de provocación oral con melocotón

La prueba de provocación oral con zumo de melocotón se realiza inmediatamente al finalizar la inmunoterapia (visita 3 y 4 ver cronograma figura 13). Para realizarla utilizamos un yogur sabor macedonia (que no contiene frutas, sólo saborizantes) con café soluble y zumo de melocotón Granini®. Las mezclas son preparadas por el personal de cocina del hospital y han sido bien toleradas por los pacientes (ver tabla 4).

En la fase I (ver figura 13), los dos primeros pasos de la visita consisten en la administración de una mezcla inactiva (sin Pru p 3), que contiene yogur con saborizantes y una cucharada de enmascarante de café soluble para igualar el sabor (placebo). En los siguientes cuatro pasos se administra zumo de melocotón Granini® mezclado con el placebo, aumentando la proporción de zumo (mezcla activa) cada 15 minutos hasta llegar a una dosis acumulativa de 1260 µg de Pru p 3 (ver Tabla 4).



Pasos		Dosis	Tiempo	Microgramos	Microgramos acumulados de Pru p 3
1	Yogur	5 ml	15 min	-	-
2	Yogur	10 ml	15 min	-	-
3	Yogur + zumo	5 + 5 ml	15 min	105 µg	105 µg
4	Yogur + zumo	10 + 10 ml	15 min	210 µg	315 µg
5	Yogur + zumo	15 + 15 ml	15 min	317 µg	630 µg
6	Yogur + zumo	30 + 30 ml	15 min	634 µg	1260 µg
Notas: el zumo de Granini [®] tiene una concentración de Pru p 3 = 21.16 µg/ml (83)					

Tabla 4. Fase I. 1º día PCB + Zumo

Yogur macedonia Danone[®] batido + Zumo Granini[®] Melocotón

En la Fase II (ver tabla 5), se administra la preparación activa completa, que contiene zumo de melocotón Granini[®] con una media cuantificada de 21.16 µg/ml de Pru p 3 (105).

Hay diversos trabajos que cuantifican la concentración de Pru p 3 en zumo de melocotón comercial. Esta oscila, según la marca, entre 3.448 y 21.16 µg de Pru p 3/ml. El de Granini[®] ha sido cuantificado y publicado por Navarro y colaboradores en un artículo de 2023, con una proporción de 21.16 µg de Pru p 3/ml (105). Otros zumos comerciales de otras marcas han sido analizados y la concentración media en Pru p 3 ha sido en torno a 6 µg/ml. En nuestro estudio hemos utilizado la marca comercial Granini[®] (21.16 µg de Pru p 3/ml (105).

En esta segunda fase, la dosis total acumulada administrada a los pacientes es de 7193 µg de Pru p 3 (ver tabla 5). Durante toda la *visita 4*, los pacientes reciben la mezcla activa enmascarada con placebo para igualar el sabor y garantizar el diseño a simple ciego, controlado con placebo.



Pasos	Dosis	Tiempo	Microgramos	Microgramos acumulados de Pru p 3
1	60 ml	15 min	1269 µg	1269 µg
2	80 ml	15 min	1692 µg	2961 µg
3	100 ml	15 min	2116 µg	5077 µg
4	100 ml	60 min	2116 µg	7193 µg

Notas: el zumo de Granini® tiene una concentración de Pru p 3 = 21.16 µg/ml (83)

Tabla 5. Fase II. 2º día Zumo: total 340 ml

Mezcla activa: Total 340 ml. Zumo melocotón Granini-µg acumulativos de Pru p 3: 7193 µg

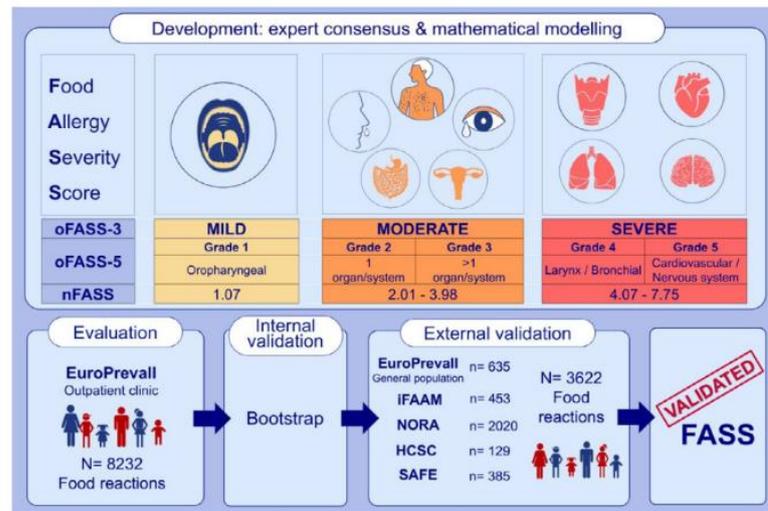
Posteriormente, si el paciente supera la fase II seguirá tomando zumo de melocotón en domicilio marca Granini® al menos 100 ml tres días a la semana (media de 21.16 µg/ml de Pru p 3) (105). En este paso se prescribe finalizar la inmunoterapia, que como media restante terminan el vial 4 en un mes. Es entonces cuando el paciente inicia la introducción de alimentos. Si la anafilaxia más grave fue con un alimento en concreto, lo damos en el hospital. Si el paciente refiere Síndrome de alergia oral con otros alimentos sin anafilaxia indicamos introducirlos en domicilio.

5.1.1.8. Severidad de los síntomas iniciales. Escala de estratificación FASS.

En la anamnesis inicial realizada durante la visita 0, se estratificó la reacción más severa que motivó la consulta del paciente a nuestra unidad. Para ello, se empleó el Food Allergy Severity Score (FASS), un sistema de puntuación escrito y publicado por un grupo de expertos europeos liderados por Montserrat Fernández Rivas (74). De él extraemos el siguiente gráfico.



Figura 16. FASS. "Development and validation of the Food Allergy Severity Score" (74)



GRAPHICAL ABSTRACT

FASS with ordinal (oFASS-3, oFASS-5) and numerical (nFASS) formats that map consistently was developed by multidisciplinary experts' consensus and mathematical modeling. Following evaluation, internal and external validation, FASS is a validated and reliable method to measure severity of food allergic reactions. oFASS-3, oFASS-5, and nFASS are suitable for use by different stakeholders in different settings.

Fuente: artículo "Development and validation of the food allergy severity score" de Fernández-Rivas et al.

En cuanto al grupo de trabajo de expertos que desarrolló este score, cabe explicar que evaluaron tres formas de clasificación, la ordinal de ahí la letra "o" antes del FASS, "oFASS 3 y 5" y la numérica "nFASS". Es importante saber que se engloban unas a otras. Podemos distinguir,

- oFASS-3 que clasifica los síntomas en tres categorías: leves, moderados o severos.
- oFASS-5 que clasifica los síntomas en cinco categorías ordinales: 1,2,3,4 y 5 (que es el que vamos a utilizar en nuestro trabajo). El grado 1 correspondería a síntomas leves como síndrome de alergia oral aislado. El grado 2 comprende la afectación de un solo órgano (piel, aparato digestivo, aparato genital, afectación nasal como rinitis o conjuntivitis). El grado 3 comprendería la afectación de más de un órgano de los anteriormente nombrados. El grado 4 corresponde a afectación laríngea o broncoespasmo. El grado 5 corresponde a afectación cardiovascular o neuronal y es el más grave, como el shock anafiláctico que cursa con síncope.
- y el formato numérico, llamado nFASS, que clasifica los síntomas entre 1.07 y 7.75.

A partir de ahora nos referiremos al score de síntomas para simplificar como "FASS"



5.1.1.9. Cuestionario de calidad de vida FAQLQ.

El cuestionario de calidad de vida, FAQLQ (95), consta de 29 ítems. Estas 29 preguntas se agrupan en cuatro apartados que se denominan dominios. Primero, se analizará la puntuación global. Posteriormente, se analizará la puntuación por dominios. Los pacientes pueden contestar de 0 a 6 cada pregunta. Siendo cero, no me molesta nada y 6 me molesta muchísimo (ver figura 17). Por lo tanto, la puntuación máxima que podría obtener cada paciente de forma global son 174 puntos y de forma agrupada por dominios la puntuación máxima a obtener puede ser: “evitación del alérgeno”, 66 puntos; “impacto emocional”, 42 puntos, “riesgo de exposición accidental”, 48 puntos, “salud relacionada con la alergia alimentaria, 18 puntos. El cuestionario consta de unas instrucciones que exponemos a continuación.

Figura 17. Instrucciones para contestar los ítems del cuestionario FAQLQ

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

Puntuación posible para contestar el cuestionario de calidad de vida FAQLQ

Fuente: Cuestionario de Calidad de Vida en Alergia Alimentaria (Food Allergy Quality Life Questionnaire FAQLQ). Accesible en Internet en formato PDF (106)



A continuación, se detallan las preguntas tal y como se muestran en el cuestionario FAQLQ (accesible en internet portal de la SEAIC FAQLQ-AF - Portal SEAIC). [FAQLQ-AF - Portal SEAIC](#)

Figura 18. Ítems del 1 al 12 cuestionario FAQLQ

Díganos cuánto <i>le molestan</i> 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"/>						

Preguntas del cuestionario FAQLQ-AF accesible en el portal de la SEAIC [FAQLQ-AF - Portal SEAIC](#)



Figura 19. Ítems del 13 al 29 del cuestionario FAQLQ

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"/>						

Preguntas del cuestionario FAQLQ-AF accesible en el portal de la SEIC [FAQLQ-AF - Portal SEIC](#)



Dentro del análisis de la variable principal, calidad de vida, hemos analizado también la puntuación por dominios. Para simplificar la redacción y las tablas hemos denominado cada dominio por bloques.

- Bloque A: Evitación del alérgeno
- Bloque B: Impacto emocional
- Bloque C: Riesgo de exposición accidental.
- Bloque D: Salud relacionada con la alergia alimentaria.

A continuación, en la tabla 6, exponemos las preguntas que pertenecen a cada dominio.

Dominio	Número de ítems	Ítems que lo componen
Evitación del alérgeno (Bloque A)	11	1,2,3,4,6,8,9,10,11,12,20
Impacto emocional (Bloque B)	7	5,24,25,26,27,28,29
Riesgo de exposición accidental (Bloque C)	8	7,13,14,15,16,17,18,21
Salud relacionada con la alergia alimentaria (Bloque D)	3	19,22,23

Tabla 6. Dominios. Clasificación preguntas que engloban los dominios en el cuestionario FAQLQ(95)



5.2. Población de estudio. Grupo activo.

5.2.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 15 años, diagnosticados de “Síndrome LTP” en nuestra consulta que hayan presentado reacciones inmediatas graves como anafilaxia o urticaria-angioedema deformante de cara tras ingesta de alimentos con LTP en los últimos seis meses antes de consultar con el servicio (oFASS > 2).
- Pacientes que han sido valorados, mediante anamnesis alergológica y se demuestra con pruebas cutáneas e IgE específica a Pru p 3 positivas (prick test > 3 mm de diámetro mayor de pápula extracto comercial de ALK-Abelló 30 µg/ml, valores de IgE específica a Pru p 3 > 0.35 KU/L) y que hayan superado el tratamiento con SLIT-melocotón® según nuestro protocolo, “síndrome LTP”. (Ver anexo A).
- Pacientes que cumplan criterios clínicos de “Síndrome LTP” y que consientan realizar al menos un año de tratamiento sublingual con extracto de SLIT-melocotón®.
- Pacientes que firmen el Consentimiento informado para formar parte de dicho estudio. (Ver anexo B).

5.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes que rechazaron ITE con SLIT melocotón®.
- Pacientes sin restricción dietética o que toleran zumo de melocotón.
- Pacientes con diagnóstico de esofagitis o colitis eosinofílica.
- Pacientes menores de 15 años o que sus tutores legales o padres no consientan formar parte de dicho estudio.
- Mujeres embarazadas.
- Inmunodeficiencias graves.
- Enfermedad cardiovascular grave.



5.3. Población de estudio. Grupo control.

Consta de un grupo de pacientes de características clínicas similares al grupo activo y que serían subsidiarios de SLIT-melocotón®, pero que, por motivos personales (económicos, absentismo laboral, otros), no han recibido inmunoterapia. A dichos pacientes se les ha realizado prueba cutánea con Pru p 3 e IgE específica a Pru p 3, IgG 4 antes y después del estudio, así como, test de calidad de vida.

En estos pacientes no se llegó a realizar el análisis molecular con ISAC®, dado que, por política del hospital, este análisis se reserva para los pacientes que reciben tratamiento con inmunoterapia.

5.4. Variables del estudio.

5.4.1. Variable principal.

Variable numérica medida mediante el cuestionario de calidad de vida FAQLQ-AF (95). Las mediciones se realizan antes de la inmunoterapia (Inicio) y seis meses después de haber realizado la prueba de provocación oral con zumo de melocotón (Post-provocación). Posteriormente, se mide anualmente hasta cinco años tras la suspensión de la inmunoterapia. Este cuestionario consta de 29 preguntas. El paciente opta por valorar cada pregunta de cero a seis, según el grado de molestia que le ocasione. Siendo “0” no me molesta nada y “6” me molesta muchísimo. Máxima puntuación 174, mínima 0 puntos.

Posteriormente, los pacientes se siguen anualmente y medimos en cada visita la calidad de vida con el cuestionario FAQLQ y los parámetros analíticos (variables secundarias).

5.4.2. Variables secundarias.

Edad, sexo, severidad de reacción medido mediante rango numérico de la escala FASS (*Food Allergy Severity Score*), IgE total medido en kU/L, IgE específica frente a Pru p 3 en kU/L e IgG4 frente a Pru p 3 medido en µg/ml. Alimento desencadenante que ocasionó la reacción más severa. Valoración de la dieta después de haber realizado la prueba de provocación con zumo de melocotón.



5.5. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó tomando como variable principal la puntuación total del cuestionario de calidad de vida FAQLQ-AF, que es la herramienta descrita desde 2009 por Flokstra-de Blok para evaluar la calidad de vida en adultos con alergia alimentaria (106–108).

Dado que el objetivo principal es evaluar la evolución de la calidad de vida tras la inmunoterapia, se consideró como diferencia mínima relevante (DMR) o mínimo cambio clínicamente importante (MCID) una variación de al menos 1.5 puntos en la puntuación total del FAQLQ-AF. Este umbral se ha utilizado en estudios previos sobre calidad de vida en alergia alimentaria y representa un cambio que el propio paciente percibe como relevante (95,107)

Teniendo en cuenta este valor de DMR=1.5 puntos, una desviación estándar (σ) estimada de 1.5 puntos basada en estudios previos (96), un nivel de significación $\alpha=0.05$ y una potencia estadística del 80% ($\beta=0.2$), se calculó que serían necesarios al menos 52 pacientes en el grupo de inmunoterapia para detectar un cambio clínicamente relevante en el FAQLQ-AF.

Para el grupo control, considerando que se trata de una cohorte observacional con menor disponibilidad de pacientes, se aceptó un tamaño más reducido de al menos 12-15 pacientes para proporcionar un contexto comparativo. Este enfoque es consistente con estudios de seguimiento en alergia alimentaria, donde los grupos controles suelen ser más pequeños debido a limitaciones logísticas (98).

En definitiva, la muestra final del estudio, compuesta por 65 pacientes en el grupo activo y 14 en el grupo control, cumple los requisitos mínimos establecidos en este cálculo inicial, asegurando una potencia adecuada para evaluar el objetivo principal del estudio.



5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis se ha realizado utilizando el software R (versión 4.0.5). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se resumieron utilizando medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, mediana, los percentiles 25 (Q1) y 75 (Q3), así como los valores mínimo y máximo.

Para la comparación entre grupos, se aplicaron diferentes pruebas según el tipo de variable y el número de grupos:

- En el caso de variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparaciones entre dos grupos y la prueba χ^2 de Pearson para comparaciones entre más de dos grupos.
- La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks.
- Si la distribución era normal, las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba T de Student para muestras independientes (2 grupos) o el ANOVA de una vía para más de dos grupos. Para comparaciones dentro del mismo grupo (muestras dependientes), se aplicó la prueba T de Student para muestras relacionadas (2 grupos) o ANOVA de medidas repetidas (más de 2 grupos)
- Si la distribución no era normal, se aplicaron pruebas no paramétricas: U de Mann-Whitney (2 grupos independientes) o Kruskal-Wallis (más de 2 grupos independientes). En el caso de muestras dependientes, se utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon (2 grupos) o la prueba de Friedman (más de 2 grupos)

En las comparaciones múltiples se aplicó la corrección de Bonferroni para controlar el error de tipo I. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.



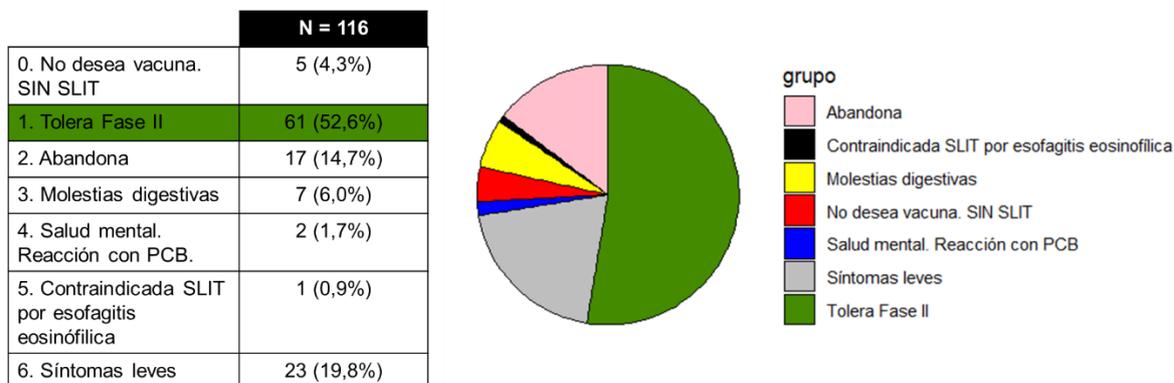


6. RESULTADOS.

6.1. Análisis descriptivo.

6.1.1. Muestreo.

Figura 20. Diagrama de quesitos. Muestreo. Motivo de exclusión



Población de estudio. Análisis descriptivo

Se revisaron un total de 237 historias clínicas de pacientes diagnosticados con sensibilidad a LTP del melocotón (*Pru p 3*) remitidos a la consulta monográfica de alergia a LTP. Esta consulta está en el hospital Reina Sofía de Murcia.

De estos 237 pacientes, se seleccionaron **116** con diagnóstico de **Síndrome LTP**, según las características clínicas definidas en nuestro "Protocolo LTP" (ver anexo A).

De los 116 pacientes con síndrome LTP, **61** pacientes fueron incluidos como grupo activo, toleraron la fase II y cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Los restantes 55 pacientes fueron excluidos por diversos motivos que se detallan a continuación:

1. **Suspensión de inmunoterapia** debido a molestias digestivas al inicio del tratamiento: 7 pacientes (6% del total).
2. **Contraindicación médica** por diagnóstico de esofagitis eosinofílica: 1 paciente (0.9%).
3. **Abandono del seguimiento** durante el proceso: 17 pacientes (14.7%).
4. **Rechazo a la inmunoterapia y ausencia en revisiones posteriores**: 5 pacientes (4.3%).



5. **Síntomas leves o ausencia de amplia restricción dietética:** 23 pacientes (19.8%).
6. **Reacciones positivas al placebo en la primera dosis, derivados a salud mental:** 2 pacientes (1.7%).

Figura 21. Diseño del estudio. Diagrama de flujo.

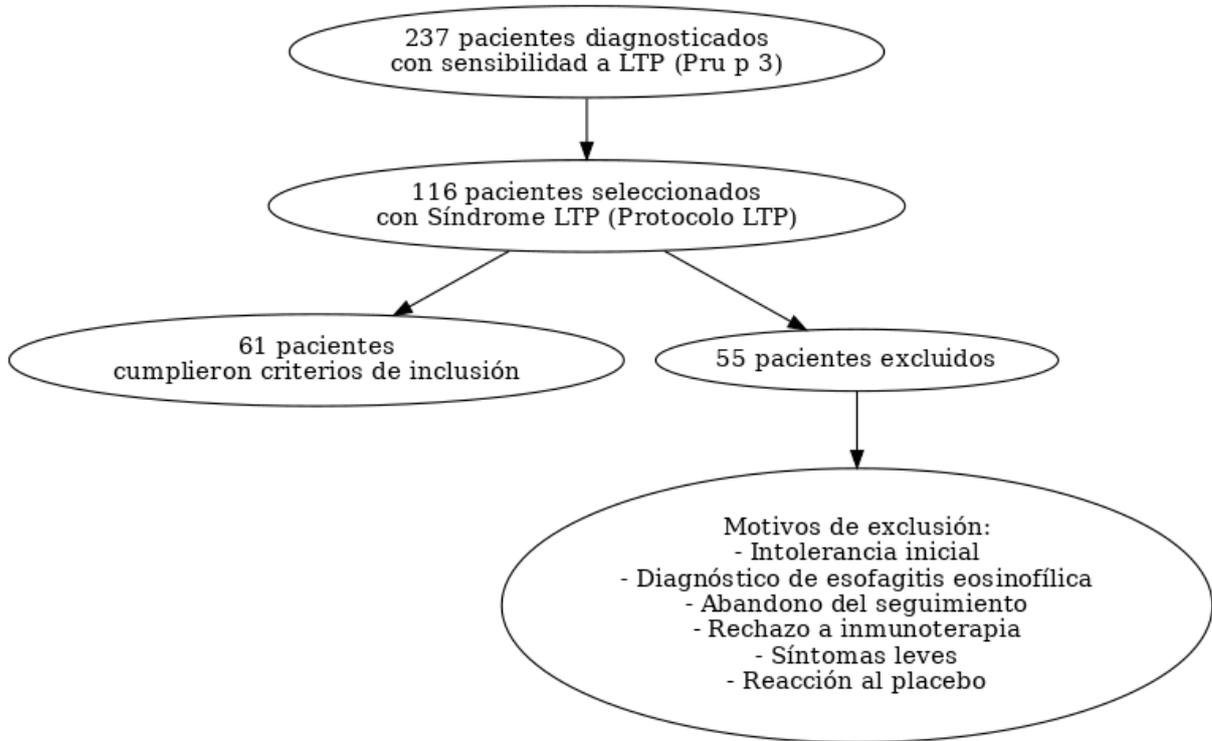


Figura realizada por la autora

Finalmente, nuestra muestra de estudio consta de 61 pacientes con síndrome LTP y síntomas sistémicos con restricción dietética y afectación de calidad de vida. Este grupo, considerado grupo activo de la muestra, representa un 52% de 116 pacientes inicialmente seleccionados, el 25% de los 237 pacientes revisados en total y con respecto a la población que corresponde al Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia aproximadamente 204.690 habitantes, nuestra muestra representa el 0.02% de la población.

Todos los pacientes incluidos cumplían los requisitos establecidos en nuestro protocolo aprobado por el Hospital Reina Sofía de Murcia (ver anexo A), restricción dietética,



afectación con urticaria o anafilaxia (FASS >2), síntomas con dos o más grupos de alimentos y se les indicó la inmunoterapia sublingual con SLIT melocotón®.

Esta muestra fue seguida anualmente, aunque la duración del tratamiento con SLIT variaba según el año de inicio. El protocolo clínico aplicado en nuestra unidad “Síndrome LTP” ha evolucionado a lo largo del tiempo.

En 2014, se estableció una duración estándar de 3 años para la inmunoterapia con SLIT melocotón, basada en investigaciones que motivaron la tesis doctoral de Alejandra González Pérez (99). En ella se planteó la pregunta *¿Es suficiente tres años de inmunoterapia?* A raíz de los resultados de dicha tesis, se planteó que la duración de la inmunoterapia podría reducirse a un año. Esto fue motivado por los cambios inmunológicos observados como el aumento de la IgG 4 a Pru p 3 al año de haber comenzado con la inmunoterapia (99).



6.1.2. Características del grupo activo tratado con inmunoterapia. Pacientes que toleran fase II.

6.1.2.1. Representación de la muestra según la duración del tratamiento.

	1 Año (n)	2 Años (n)	3 Años (n)
Años Tratamiento	22 (36,1%)	21 (34,4%)	18 (29,5%)

Tabla 7. Distribución muestral según la duración en años de tratamiento con SLIT-melocotón®

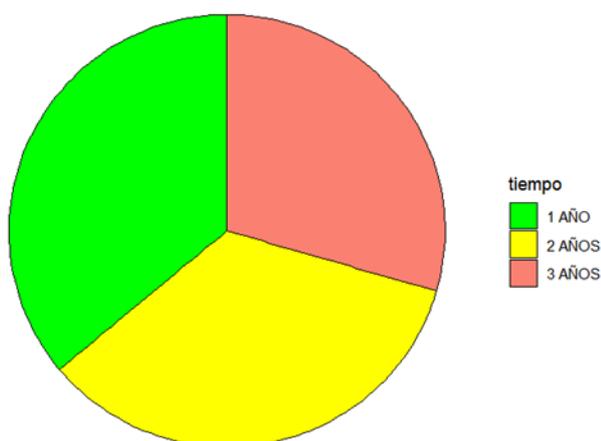


Figura 22. Distribución del grupo activo según los años de tratamiento con inmunoterapia.

Sobre estas líneas se representa el grupo activo de pacientes que recibieron inmunoterapia con SLIT-melocotón® y toleraron la fase de provocación oral con zumo de melocotón (Fase II). La n final del estudio engloba a 61 pacientes en el grupo activo, de los que distinguimos 22 pacientes con un año de ITE, 21 pacientes que recibieron dos años de ITE y 18 pacientes que realizaron tres años de ITE.

El seguimiento de estos pacientes ha sido marcado por el protocolo establecido en nuestro hospital (Ver anexo A). Les hemos medido la afectación de la calidad de vida mediante el cuestionario validado FAQLQ (106) antes de iniciar la inmunoterapia (FAQLQ inicial) y seis meses después de haber tolerado la fase II activa con zumo de melocotón (FAQLQ post-provocación). Posteriormente, los pacientes han seguido tomando zumo de melocotón mínimo 100 ml tres veces a la semana en su domicilio, marcas Granini® o Don Simón®. Las



siguientes visitas han sido anuales y tenemos datos de pacientes con seguimiento hasta cinco años tras la suspensión de la inmunoterapia con SLIT-melocotón®.

6.1.2.2. Edad y sexo

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo
Edad	61	36.5 ± 13.2	35.0 (27.0, 47.0)	13	64

Tabla 8. Representación de la muestra según la edad de los pacientes

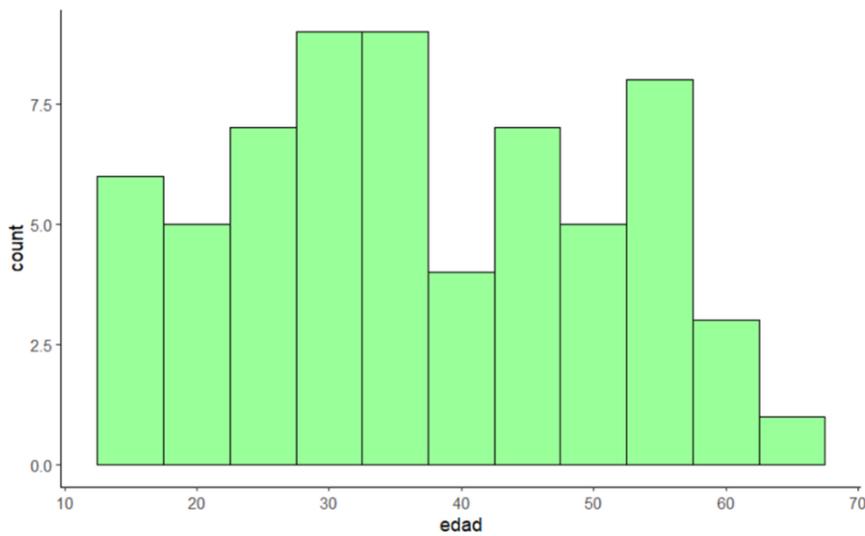


Figura 23. Representación gráfica de la muestra según la edad.

	Hombres (n)	Mujeres (n)
Sexo	16 (26,2%)	45 (73,8%)

Tabla 9. Representación de la muestra según el sexo



Figura 24. Representación gráfica de la muestra según el sexo



Análisis descriptivo de la muestra según la edad y el sexo:

- 16 hombres (26.2%)
- 45 mujeres (73.8%)

En cuanto a la edad, la muestra presentó:

- Media: 36.5 ± 13.2 años
- Mediana: 35 años
- Primer cuartil: 27 años
- Tercer cuartil: 47 años

6.1.2.3. Representación de la muestra según el grado de severidad FASS

	FASS 1 (n)	FASS 2 (n)	FASS 3 (n)	FASS 4 (n)	FASS 5 (n)
FASS-5 inicial	0 (0,0%)	14 (23,0%)	14 (23,0%)	31 (50,8%)	2 (3,3%)

Tabla 10. Distribución de la población según el grado de severidad FASS

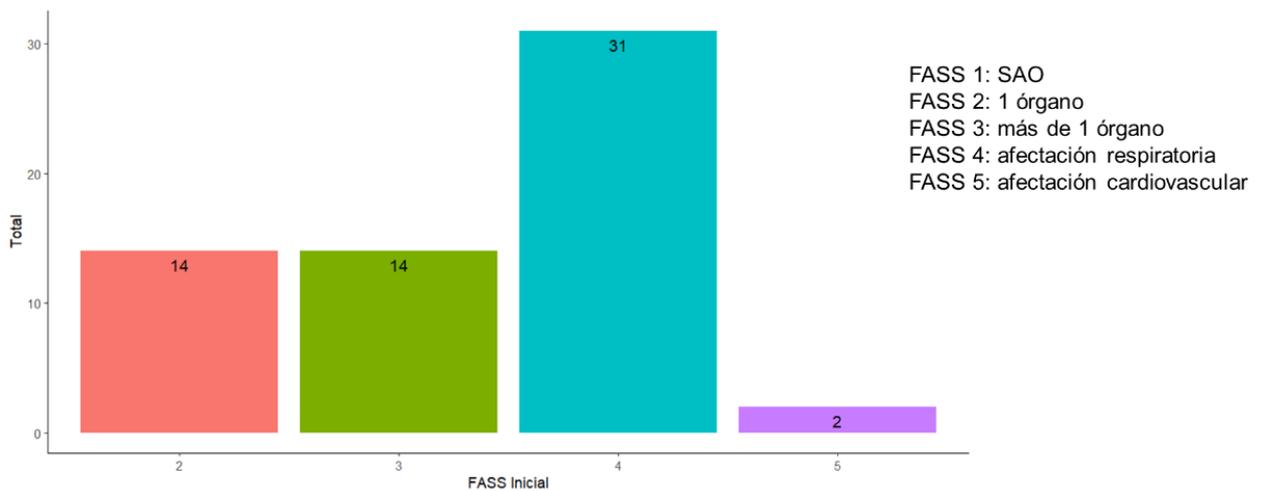


Figura 25. Diagrama de barras. Grado de severidad FASS



Se puede observar que, en la distribución de nuestra muestra, el grado 4 es el más frecuentemente reportado por los pacientes y afecta a 31 individuos de los 61 del grupo activo. Esto representa el 50.8% de la muestra. Esta afectación, es severa y compromete a las vías respiratorias laríngea y/o bronquial junto con otro aparato o sistema. Son pacientes que refieren síntomas respiratorios como laringoespasma o broncoespasma (tos y dificultad respiratoria) a los pocos minutos de haber ingerido el alimento desencadenante de la reacción junto con la afectación de otro aparato o sistema.

En cuanto al grado 5, el más severo en la escala de severidad FASS, solo dos pacientes de nuestra muestra lo presentaron (3.1% del total). Ambos tuvieron síntomas cardiovasculares graves con síncope y habían consumido previamente AINE. Durante el estudio, previo al inicio de la SLIT, se realizó una prueba de provocación oral con los fármacos implicados y se confirmó su tolerancia. Esto evidencia el papel del AINE como cofactor en dichas reacciones.

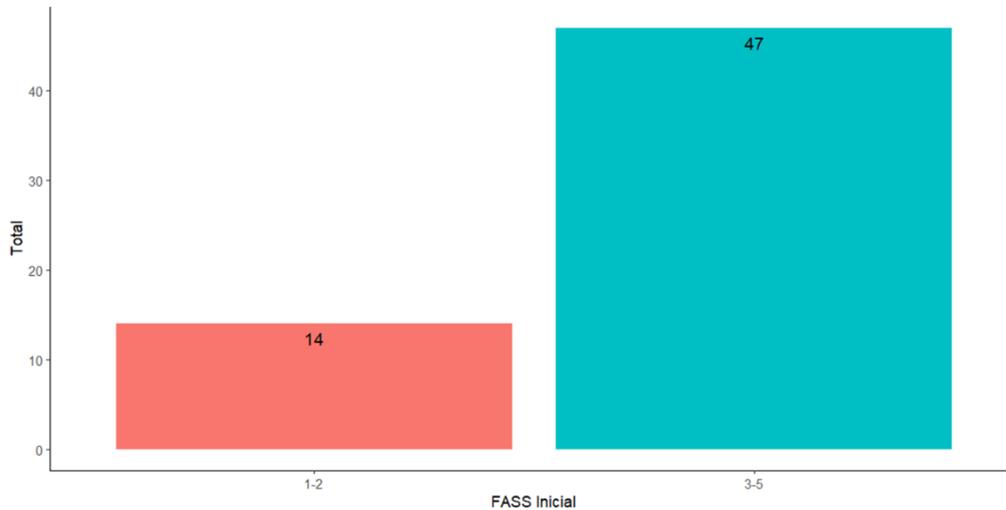
Respecto al resto de la muestra exponemos los resultados de forma esquemática:

- FASS 2, 22.9% (14 pacientes) presentaron afectación de un solo órgano, siendo la piel con urticaria generalizada el síntoma más común (98%).
- FASS 3, 22.9% (14 pacientes) presentaron afectación de más de un órgano, clasificados como grado 3 de severidad.
- Y el grueso de la muestra, 31 pacientes (50.8%) presentaron grado 4 de severidad.
- FASS 1: 0 pacientes. Ninguno de nuestros pacientes presentó de forma aislada el grado 1 de severidad, ya que estos pacientes no cumplen el criterio de inclusión del estudio. Este estrato comprende a los pacientes con síndrome de alergia oral (SAO).



	FASS < 3 (n)	FASS ≥ 3(n)
FASS-5 inicial	14 (23,0%)	47 (77,0%)

Tabla 11. Representación de la muestra según el grado de severidad FASS



*Figura 26.
Diagrama de
barras.
Representación de
la muestra FASS
score <3 versus ≥3*

- La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presenta un grado de severidad superior a 3 en la escala de severidad de síntomas FASS. El 77% de los pacientes fueron clasificados con un $FASS \geq 3$; es decir, los síntomas severos predominan en nuestra población.

6.1.2.4. Alimentos desencadenantes

A continuación, presentamos los datos de los alimentos reportados por el paciente, que desencadenaron la reacción más grave.

Alimento	N	Alimento	N	Alimento	N	Alimento	N
Almendra	3 (4,9%)	Kiwi	3 (4,9%)	Nueces	9 (14,8%)	Pipas	1 (1,6%)
Avellana	11 (18,0%)	Lechuga	2 (3,3%)	Pera	1 (1,6%)	Rábano	1 (1,6%)
Cacahuete	2 (3,3%)	Manzana	2 (3,3%)	Piña	1 (1,6%)	Rúcula	1 (1,6%)
Ciruela	1 (1,6%)	Melocotón	18 (29,5%)	Piñones	2 (3,3%)	Tomate	1 (1,6%)
Hinojo	1 (1,6%)	Nectarina	1 (1,6%)				

Tabla 12. Distribución de la muestra según el alimento desencadenante de la reacción más grave



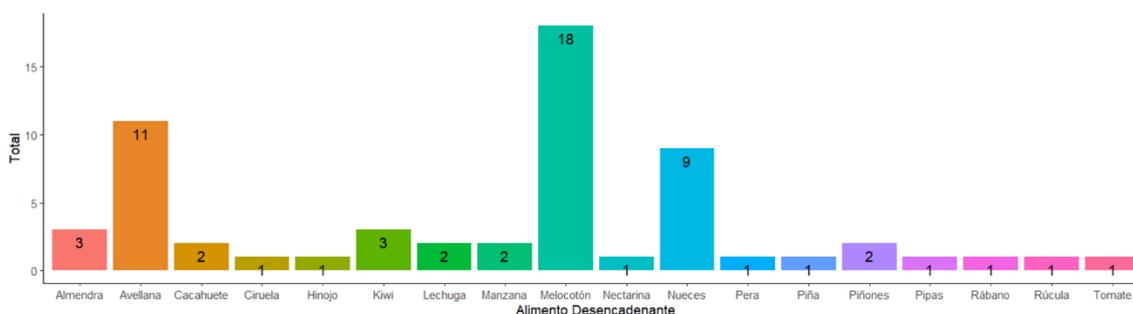


Figura 27. Gráfica en la que se representan los alimentos desencadenantes y el número de pacientes.

Dentro de este gráfico, queremos representar los alimentos desencadenantes de la reacción más severa que reporta el paciente y que motivan la visita al especialista. Cabe señalar que todos los pacientes presentaban síntomas con la ingesta de melocotón con y sin piel y no toleraban zumo de melocotón. Si toleraban zumo de melocotón les inducíamos la tolerancia oral con zumo directamente y eran excluidos de nuestro estudio. Los grupos de alimentos más frecuentemente reportados, a parte de las *prunáceas*, son los frutos secos. Esto coincide con publicaciones de series más extensas (109). Dentro de los frutos secos, la avellana (11 pacientes, 18%) y las nueces (9 pacientes de 61, 14.7%), son los más frecuentemente reportados por los pacientes como alimento desencadenante de la reacción más severa. Seguido de la almendra (3 pacientes, 5%), el cacahuete (2 pacientes, 3.2%), los piñones (2 pacientes, 3.2%) y las pipas de girasol (1 paciente, 1.6%).

El resto de los alimentos reportados, en orden de más a menos frecuente, son el kiwi (3 pacientes, 5%), la lechuga (2 pacientes, 3.2%), la manzana (2 pacientes, 3.2%), la pera, la piña, el rábano, la rúcula y el tomate (1 paciente, 1.6%).

El grueso de los pacientes incluidos en el grupo activo (18 de un total de 61 pacientes, que representan el 29.5%) refiere su reacción más grave tras la ingesta de melocotón.

Al relacionar los alimentos reportados por los pacientes con la gravedad de los síntomas obtuvimos los siguientes resultados.



	FASS 1 (n=0)	FASS 2 (n=14)	FASS 3 (n=14)	FASS 4 (n=31)	FASS 5 (n=2)
Almendra	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
Avellana	0 (0,0%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	6 (19,4%)	1 (50,0%)
Cacahuete	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
Ciruela	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hinojo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kiwi	0 (0,0%)	3 (21,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Lechuga	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Manzana	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Melocotón	0 (0,0%)	2 (14,3%)	5 (33,3%)	11 (35,5%)	0 (0,0%)
Nectarina	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nueces	0 (0,0%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	4 (12,9%)	0 (0,0%)
Pera	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)
Piña	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Piñones	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Pipas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Rábano	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rúcula	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Tomate	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)

Tabla 13. Alimentos desencadenantes de la reacción reportado por los pacientes y el grado de anafilaxia según la escala FASS. Análisis estadístico mediante Pearson's Chi-squared test, p-value = 0.022.

En esta tabla, queremos representar la distribución de la muestra según el grado de severidad de la reacción y el alimento desencadenante. Con respecto al análisis estadístico, si comparamos el alimento desencadenante con el grado de severidad de los síntomas medido por la escala FASS, los resultados sólo son estadísticamente significativos para el kiwi, dado que los cuatro pacientes que reportaron reacción alérgica con kiwi describieron un grado de severidad del FASS de 2. Obtuvimos un valor de $p=0.039$ mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.



6.1.2.5. Cofactores vs. FASS inicial.

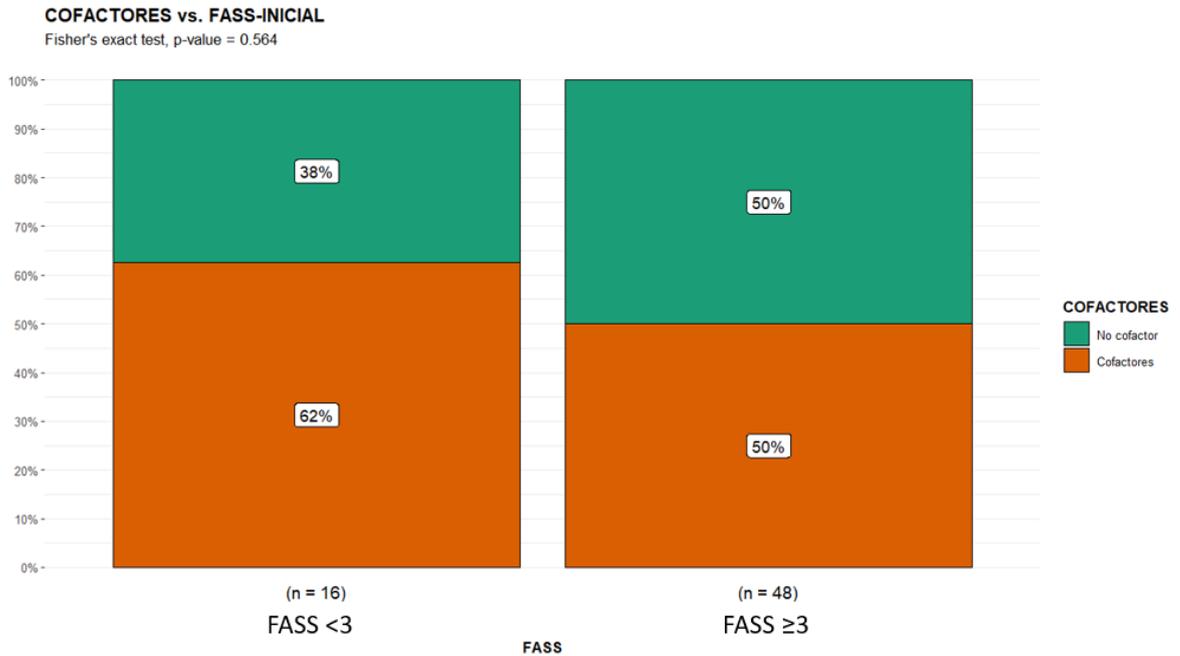


Figura 28. Distribución de la muestra según FASS vs. Cofactores

En verde se representan los porcentajes que no refieren cofactores y en naranja los pacientes que refieren la presencia de cofactores.

Si clasificamos la muestra de nuestros pacientes según la severidad y lo comparamos con la presencia o no de cofactores, obtenemos un mayor porcentaje de cofactores en los pacientes con un FASS <3 (n=14). Si nos fijamos en la columna de la derecha del diagrama de barras (n=48), que muestra a los pacientes que presentaron reacciones con afectación de más de un órgano (FASS>3), la mitad de ellos referían cofactores y la otra mitad no. Es curioso observar que los cofactores no se asocian a la gravedad de los síntomas en nuestra muestra. Esto podría deberse a que los pacientes que engloban nuestra muestra fueron evaluados de forma ambispectiva, desde 2015 hasta 2025 y solamente hace pocos años que se incide en preguntas concretas en la anamnesis para recoger dichos cofactores.



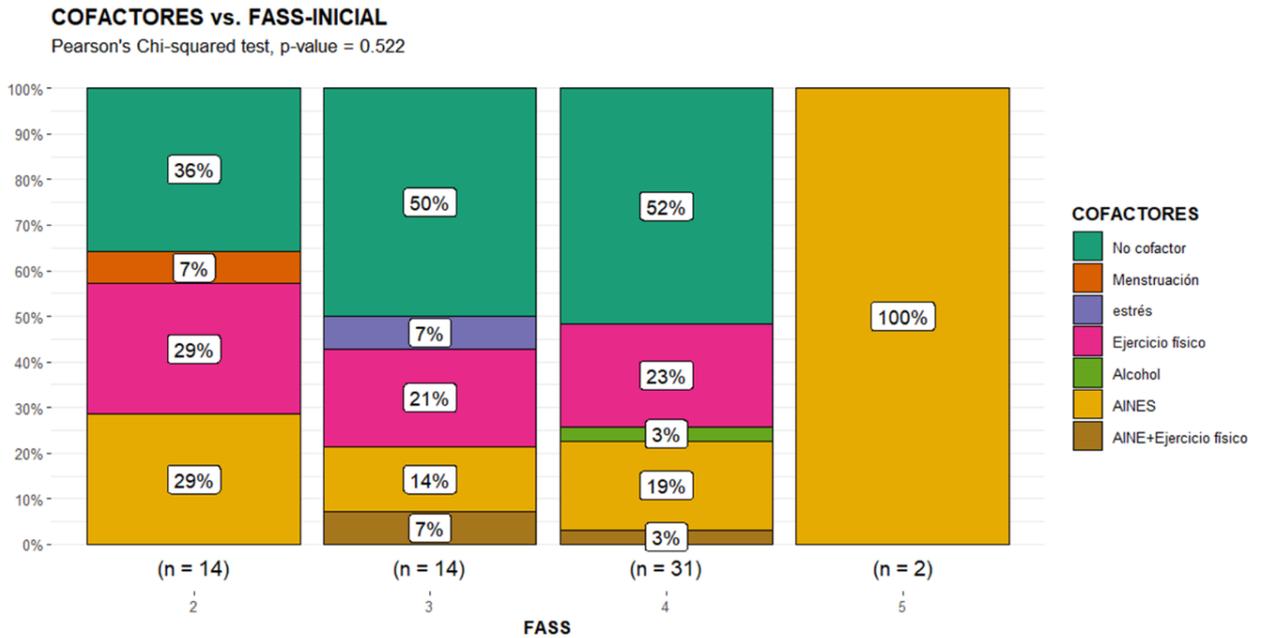


Figura 29. FASS vs representación colorimétrica de los cofactores

En este gráfico queremos relacionar la gravedad de presentación de la reacción más grave reportada por el paciente con la presencia o no de cofactores. En la anamnesis dirigida diferenciamos cinco cofactores: toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ejercicio físico, alcohol, estrés y menstruación; un sexto grupo que figura en el gráfico superior son los pacientes que presentaron de forma concomitante toma de AINE con ejercicio físico. Cabe destacar que no existe un valor de p estadísticamente significativo que relacione la severidad de la reacción con la presencia o no de cofactores. El análisis se ha llevado a cabo mediante la prueba de Pearson's Chi cuadrado-test, con un valor de $p=0.522$. En el caso de los dos pacientes que obtuvieron un FASS de 5 (afectación cardiovascular) ambos habían tomado AINE de forma concomitante (100%).

Si representamos a los pacientes según el cofactor que refería en la historia clínica obtenemos el siguiente gráfico (ver gráfico cofactores vs FASS-inicial).

Los cofactores estarían representados en el eje de abscisas y mediante colorimetría distribuimos el diagrama de barras según el grado de severidad FASS. (ver figura 30).



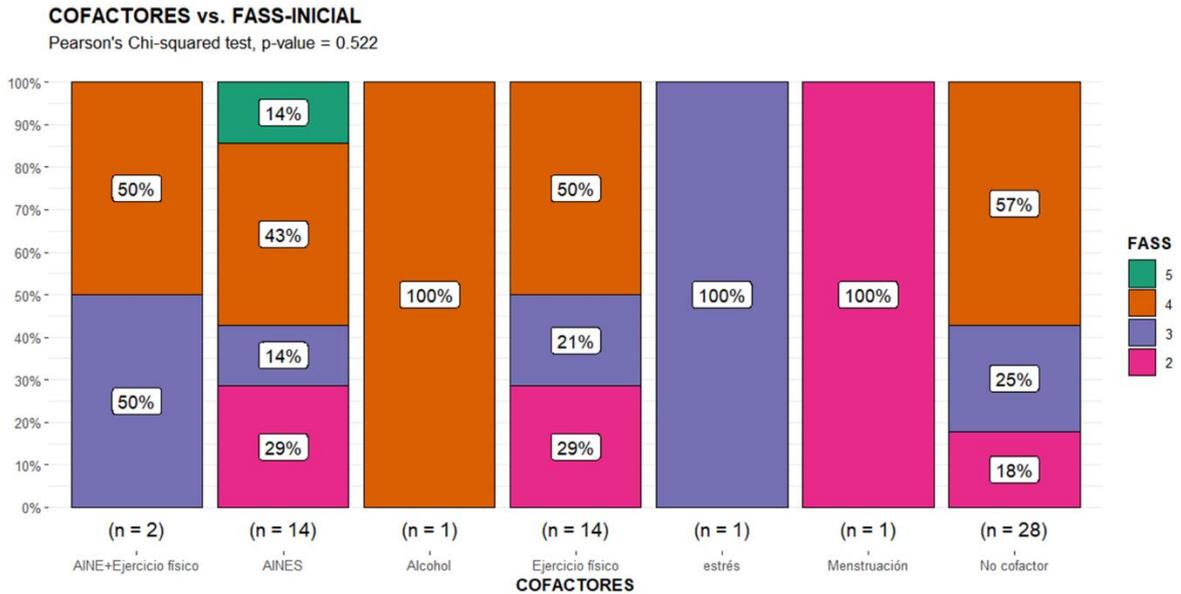


Figura 30. Representación gráfica de la distribución de la muestra según los cofactores

Cofactores (eje abscisas) y el porcentaje según el FASS con representación colorimétrica

6.1.2.6. Pruebas cutáneas con neuroalérgenos.

Si analizamos la muestra según el resultado de las pruebas cutáneas con neuroalérgenos obtenemos el siguiente diagrama de barras (ver figura 31). Los extractos utilizados para las pruebas cutáneas con neuroalérgenos fueron provistos por el Hospital Reina Sofía de Murcia. Las pruebas se realizaron mediante prick test con lancetas de ALK-Abelló. El material utilizado fue con extractos comercializados por Laboratorios Leti®. El polen que más frecuentemente resultó positivo de los 61 pacientes fue el del olivo (*Olea europaea*).

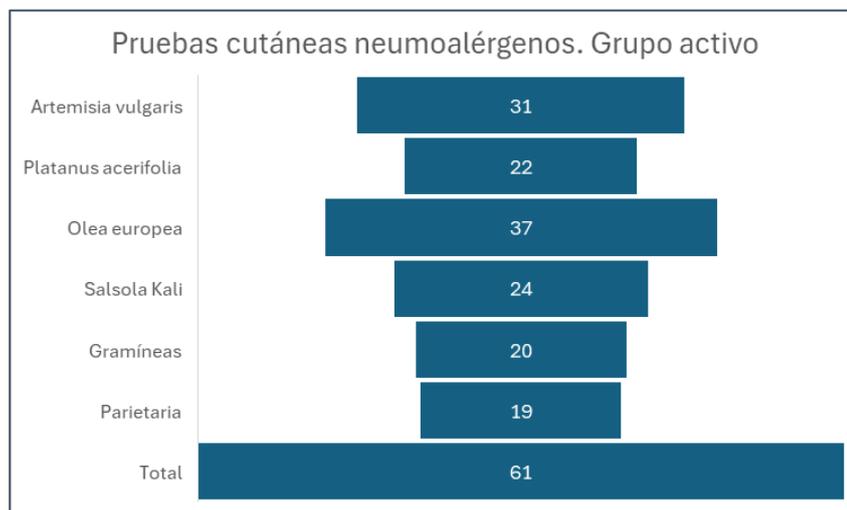


Figura 31. Pruebas cutáneas con neuroalérgenos. Resultados positivos. Grupo activo



Paciente	Olivo	Salsola	Gramíneas	Parietaria	Cipres	Artemisia	Platanus
1	1	2	2	2	2	1	1
2	1	1	1	1	2	1	2
3	1	1	1	1	1	2	2
4	1	1	1	2	1	1	1
5	1	2	2	2	2	1	1
6	1	2	2	2	2	2	2
7	1	1	2	2	2	1	2
8	1	2	1	2	2	2	2
9	1	2	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2	1	2
11	1	1	1	1	2	1	2
12	1	1	1	1	1	2	2
13	1	2	2	1	1	1	2
14	2	2	2	2	2	2	2
15	1	2	1	2	2	1	2
16	2	2	2	1	2	1	2
17	2	2	2	1	2	2	2
18	1	2	1	2	2	2	2
19	2	1	2	2	2	1	2
20	1	1	2	1	2	2	1
21	1	2	2	1	2	2	2
22	1	2	1	2	2	2	2
23	2	2	2	2	2	1	2
24	1	2	2	1	2	1	2
25	2	1	2	2	2	2	2
26	1	2	1	1	1	1	1
27	2	2	2	1	2	1	2
28	1	2	2	2	1	1	2
29	1	1	1	2	2	1	2
30	1	1	1	1	2	1	2
31	2	2	2	2	2	2	1
32	2	1	1	1	2	2	2
33	2	2	1	2	2	2	2
34	1	1	2	2	2	1	1
35	1	2	2	2	2	1	2
36	2	2	2	2	2	1	2
37	2	1	2	2	1	2	1
38	2	1	2	2	2	1	2
39	1	1	2	2	2	1	1
40	2	2	2	2	2	1	1
41	2	2	2	2	2	2	1
42	2	2	2	2	2	2	1
43	1	2	1	1	2	1	1
44	1	1	2	1	2	1	1
45	1	2	2	2	2	2	1
46	1	2	1	2	2	2	1
47	2	2	2	2	2	2	1
48	2	2	2	2	2	2	1
49	1	2	2	1	1	2	1
50	1	1	2	2	2	2	2
51	2	1	2	2	2	1	2
52	2	2	2	2	2	2	2
53	1	2	2	2	2	2	2
54	1	1	1	1	1	1	1
55	2	2	2	2	2	2	2
56	1	2	2	2	2	2	2
57	1	1	1	2	2	2	2
58	2	1	2	2	1	1	2
59	2	2	2	2	2	1	2
60	1	1	1	2	1	2	1
61	1	1	1	1	2	1	2

Tabla 13. Resultado de las pruebas cutáneas a pólenes, grupo activo.

Extractos comercializados Leti®.

Leyenda: 1 positivo pápula > 3 mm de diámetro; 2 negativo pápula < 3 mm de diámetro.



Podemos observar en nuestro grupo activo que la prueba cutánea fue positiva para el:

- Polen de *Artemisia vulgaris* en 31 de 61 pacientes. Representa el 50.8% del grupo activo.
- Polen de *Platanus acerifolia* en 22 de 61 pacientes. Representa el 36% del grupo activo.
- Polen de *Olea europaea* en 37 de 61 pacientes. Representa el 60.65% del grupo activo.
- Polen de *Salsola Kali* en 24 de 61 pacientes. Representa el 39.34% del grupo activo.
- Polen de mezcla de Gramíneas en 20 de 61 pacientes. Representa el 32.78% del grupo activo.
- Polen de *Parietaria judaica* en 19 de 61 pacientes. Representa el 31.14% del grupo activo.

6.1.2.7. Síntomas respiratorios grupo activo versus grupo control.

PACIENTES DEL GRUPO ACTIVO			GRUPO CONTROL		
N	SÍNTOMAS		RESPIRATORIOS		
19	Rinitis	31%	Rinitis	5	35%
12	Asma	19%	Asma	3	21%
28	No rinitis ni asma	46%	No síntomas	6	42%
2	Rinitis y asma	3%			
61					

Tabla 14. Síntomas respiratorios. Grupo activo versus grupo control.

En cuanto a la distribución de la muestra según los síntomas respiratorios, 19 de 61 pacientes (31%) referían síntomas de rinitis, 12 de 61 pacientes (19%) referían síntomas de asma, 2 de 61 pacientes referían rinitis y asma (3.9%) y 28 de 61 pacientes no referían síntomas respiratorios, lo que representa el 46% del grupo activo.

Los pacientes del grupo activo presentaban síntomas respiratorios en el 54% de los casos y en el 46% no. Comparado con el grupo control, los porcentajes son parecidos, dado que el 35% referían rinitis, el 21% referían asma y el 42% no referían síntomas respiratorios.



6.1.2.8. Pruebas cutáneas con trofoalergenos.

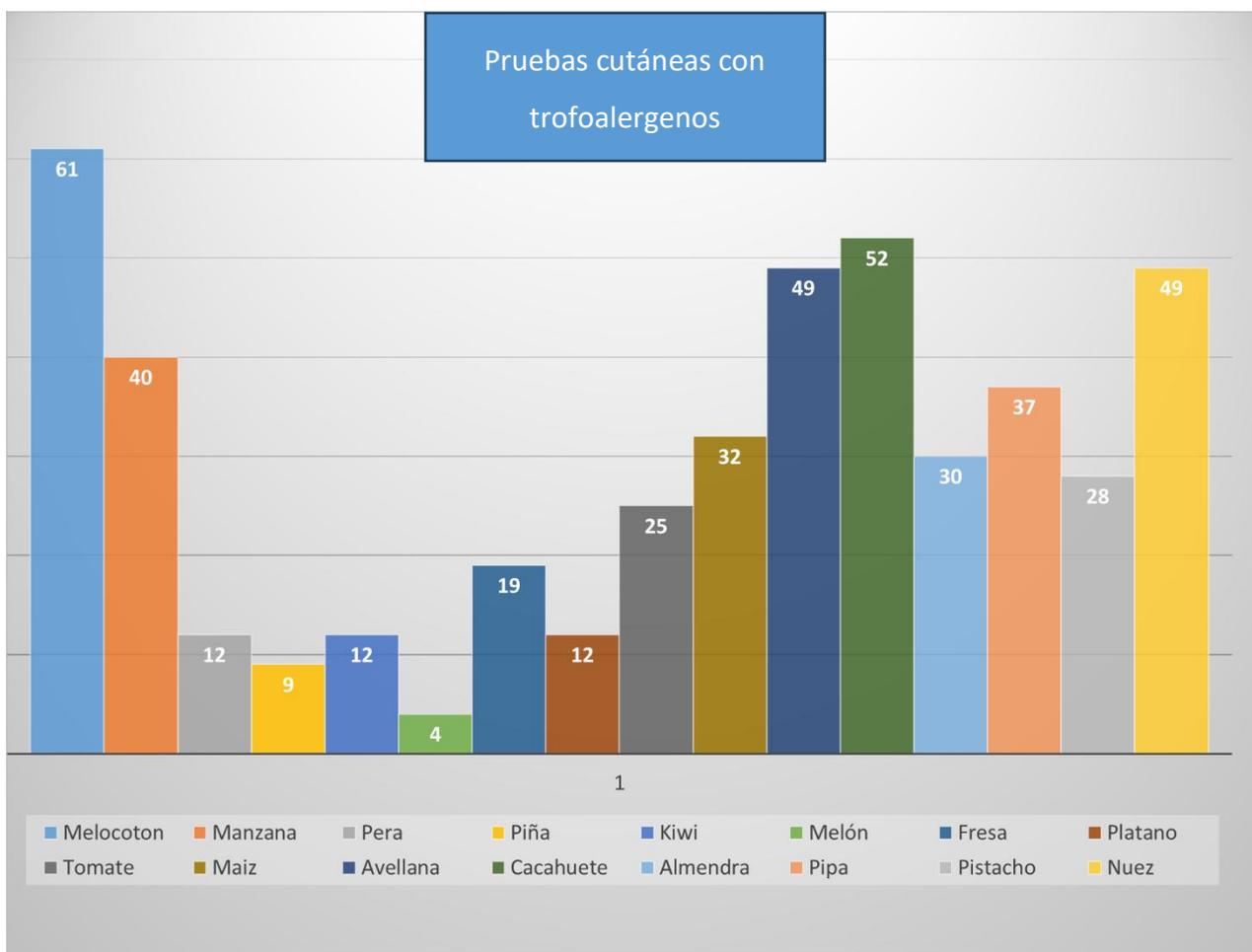


Figura 32. Gráfico de barras. Pruebas cutáneas para alimentos. Grupo activo.

Si representamos los resultados de las pruebas cutáneas con alimentos del grupo activo de la muestra obtenemos este gráfico de barras. Hemos realizado pruebas cutáneas con alimentos comerciales proporcionadas por Laboratorios Leti®. El resultado fue medido mediante diámetro de pápula. Fue considerado positivo obtener un resultado >3 mm de diámetro de pápula con respecto al control negativo.

Como se puede observar, los 61 pacientes del grupo activo presentaron prick test positivo para melocotón. La prueba cutánea fue positiva para cacahuete en 52 de 61 pacientes; esto representa el 85% de la muestra.



6.1.2.9. Microarrays

Si representamos los valores del análisis molecular en un diagrama de barras obtenemos el siguiente gráfico.

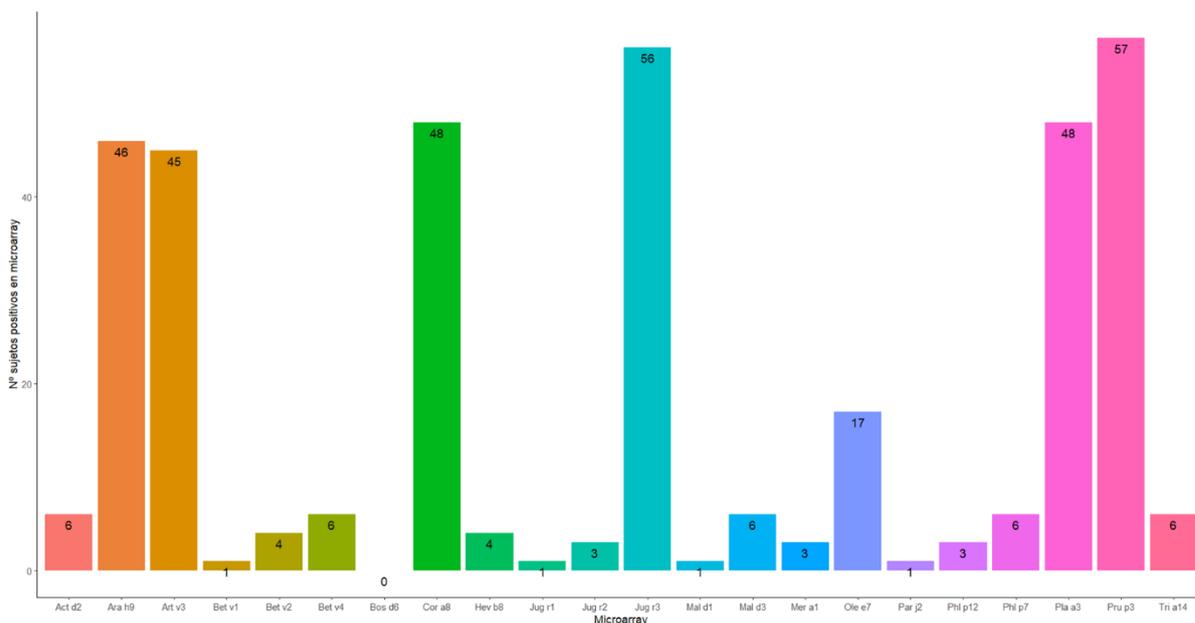


Figura 33. Gráfico de barras. Resultado análisis molecular.

Dentro de nuestro grupo activo podemos observar respecto a los pólenes que:

- el polen de *Platanus acerifolia*, *Pla a 3* sensibiliza a 48 de 61 pacientes (78%)
- el polen de *Artemisia vulgaris*, *Art v 3* sensibiliza a 45 de 61 pacientes (73.7%)
- el polen de *Olea europaea*, *Ole e 7* sensibiliza a 17 de 61 pacientes (27.8%)
- el polen de las gramíneas, *Phleum pratense*, *Phl p 7* sensibiliza a seis pacientes (9.8%) y *Phl p 12* (profilina) sensibiliza a tres pacientes (4.9%).
- el polen de abedul, *Betula verrucosa*, *Bet v 4* (profilina) sensibiliza a 6 de 61 pacientes (9.8%), *Bet v 2* sensibiliza a 4 de 61 pacientes (6.55%) y *Bet v 1* sensibiliza a 1 de 61 pacientes (1.6%)
- el polen de la parietaria, *Parietaria judaica*, *Par j 2* sensibiliza a 1 de 61 pacientes (1.6%).



En cuanto al resultado positivo en el análisis molecular, respecto a los frutos secos:

- la LTP de la nuez, *Juglans regia*, *Jug r 3* sensibiliza a 56 de 61 pacientes (91.8%)
- la LTP de la avellana, *Corylus avellana*, *Cor a 8* sensibiliza a 48 de 61 pacientes (78%)
- la LTP del cacahuete, *Arachis hypogaea*, *Ara h 9* sensibiliza a 46 de 61 pacientes (75%)
- *Jug r 1* y *Jug r 2* son las proteínas de almacenamiento de la nuez. Cuatro pacientes incluidos en el estudio presentaban sensibilización de especie específica (proteínas de almacenamiento) a la nuez, además de positividad frente a *Pru p 3*. A pesar de esta sensibilización concomitante, fueron incorporados en el estudio porque cumplían con los criterios de inclusión, incluyendo afectación de la calidad de vida y restricción dietética. Además, la presencia simultánea de sensibilización a panalérgenos vegetales (*Pru p 3*) y proteínas de almacenamiento añade valor al estudio ya que permite evaluar la evolución clínica e inmunológica en un subgrupo de pacientes con perfiles más complejos de sensibilización.

Ara_h9	Cor_a8	Jug_r3	Pru_p3	Art_v3	Ole_e7	Pla_a3	Mal_d3	Tri_a14	Jug_r1	Jug_r2	Act_d2	Bet_v1	Mal_d1	Profilinas
1.7	1.8	0.9	4.1	2.9	0	1.3			1.2		0.4	0	0	0
1.6	0	2.7	1.6	6.6	0.8	0.4			0		0.4	0.6	0	0
16	17	25	34	22	0.5	22			0.8	0	2.8	0	0	0

Tabla 15. Microarray de pacientes sensibilizados de forma concomitante a Jug r 2

Ara_h9	Cor_a8	Jug_r3	Pru_p3	Art_v3	Ole_e7	Pla_a3	Mal_d3	Tri_a14	Jug_r1	Jug_r2	Act_d2	Bet_v1	Mal_d1	Profilinas
1.4	1.2	1.3	8.5	0.7	0	3.1			0	1.1	0	0	0	0

Tabla 16. Microarray de pacientes sensibilizados de forma concomitante a Jug r 1

Cabe explicar que 57 de 61 pacientes obtuvieron un resultado positivo para Pru p 3. Los tres pacientes que obtuvieron un resultado negativo para Pru p 3 en el análisis molecular tenían síntomas con alimentos que contenían LTP y una prueba cutánea positiva para Pru p 3. Los resultados de su microarrays fueron los siguientes.

Ara_h9	Cor_a8	Jug_r3	Pru_p3	Art_v3	Ole_e7	Pla_a3
0	0	0.4	0	0	0	0
0	0	1.2	0	0	0	1
0	0.3	0.4	0	0	0	0

Tabla 17. Microarray positivo para Jug r 3 con resultado negativo para Pru p 3



Como se puede observar en la tabla 17:

- Uno de los tres pacientes con *Pru p 3* negativa presentaba en el análisis molecular sensibilización a proteínas transportadoras de lípidos (LTP) de la avellana (*Cor a 8*) y de la nuez (*Jug r 3*).
- Otro paciente con sensibilización a la nuez (*Juglans regia*), mostró un valor de *Jug r 3*= 1.2 ISU. Además, presentaba co-sensibilización al polen de *Platanus acerifolia* (*Pla a 3*=1 ISU) y débil sensibilización a PR-10 del polen del abedul, *Betula verrucosa* (*Bet v 1*=0.9 ISU). Por reactividad cruzada también presentaba un resultado positivo para la PR-10 de la manzana (*Malus doméstica*, *Mal d 1*=1.1 ISU).
- El tercer paciente era monosensible a la LTP de la nuez, *Jug r 3*=0.4 ISU.

En estos tres pacientes sensibilizados a la LTP de la nuez, *Jug r 3*, la IgE específica para proteínas de almacenamiento (alérgenos de especie específica) fue negativa.

Es importante la inclusión de estos pacientes porque presentaban restricción dietética de dos o más de dos grupos de alimentos (frutos secos y rosáceas) y tenían prueba cutánea positiva con LTP de melocotón, con severidad en las reacciones tras ingesta con alimentos que contenían LTP (FASS>2). Cumplían con los criterios de inclusión de nuestro estudio y habían superado la FASE II de provocación. El estudio de sus parámetros inmunológicos permitirá obtener información valiosa sobre posibles tratamientos para estos pacientes que, habitualmente, son excluidos de otros estudios.



6.1.3. Características del grupo control.

CARACTERÍSTICAS GRUPO CONTROL		SEXO	EDAD	ANAFILAXIA	URTICARIA Y/O AE	SAO
	RESPIRATORIO					
No síntomas	6	Mujer	24	1	1	1
Rinitis	5	Mujer	25	1	0	1
Asma	3	Mujer	16	1	1	1
	ROSACEAS	Mujer	32	1	1	1
No síntomas	0	Mujer	33	1	1	1
Melocotón	11	Hombre	28	0	1	1
Múltiples	3	Mujer	62	0	1	1
	F.SECOS	Mujer	43	1	1	1
No síntomas	4	Hombre	36	1	1	0
Un fruto seco	7	Mujer	42	1	1	1
Múltiples	3	Hombre	45	1	1	0
	VERDURAS	Hombre	25	0	1	0
No síntomas	7	Mujer	35	0	1	0
Sí síntomas	7	Mujer	36	0	1	0
	LEGUMBRES					
No síntomas	13	TOTAL	EDAD	ANAFILAXIA	URTICARIA Y/O AE	
Sí síntomas	1	Mujeres 10	Media 34.4	Sí 9	Sí 13	Sí 9
	CEREALES	Hombres 4		No 5	No 1	No 5
No síntomas	13					
Sí síntomas	1					
	LTP prick					
Negativo	0					
Positivo	14					

Tabla 18. Características del grupo control.

Dentro del grupo control, compuesto por 14 pacientes, la distribución por sexo fue de 10 mujeres y 4 hombres. La edad media de los pacientes fue de 34.4 años.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, 9 de 14 pacientes (64.3%) reportaron episodios de anafilaxia, mientras que la urticaria generalizada fue el síntoma más frecuente en 13 de 14 pacientes (92.9%). Así mismo el síndrome de alergia oral se registró en 9 de 14 pacientes (64.3%).

Respecto a los alimentos implicados en las reacciones reportadas por el grupo control, las rosáceas fueron el grupo más frecuentemente desencadenante de las reacciones alérgicas siendo el melocotón el alimento responsable. Además, 10 de los 14 pacientes, 71.4%, mostraron síntomas tras la ingesta de frutos secos. Los alimentos con LTP mejor tolerados fueron los cereales y las legumbres.



6.1.4. Justificación de la unificación del grupo activo.

Para justificar el agrupamiento de los pacientes del grupo activo, independientemente de los años que hayan realizado la inmunoterapia, hemos comparado los parámetros analíticos antes y después del tratamiento y no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos comparados. Esto refuerza uno de nuestros objetivos específicos y un año de inmunoterapia sería suficiente para tolerar la prueba de exposición – provocación controlada con zumo de melocotón. Hecho que se representa en la siguiente gráfica. El análisis de los valores de la IgE específica a Pru p 3 e IgG4 a Pru p 3 se ha realizado mediante la *prueba de Kruskal Wallis*¹. Por lo tanto, a partir de ahora hemos agrupado a los pacientes en pacientes con tratamiento (grupo activo) y pacientes sin tratamiento (grupo control).

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgE Pru p3 (1 AÑO)	22	-1.2 ± 6.6	-0.04 (-2.9, 2.0)	-20.4	8.6	0,811
ΔIgE Pru p3 (2 AÑOS)	21	0.5 ± 20.2	-1.3 (-10.9, 3.8)	-35.9	66.7	
ΔIgE Pru p3 (3 AÑOS)	18	-0.1 ± 9.1	-1.3 (-3.3, 0.03)	-12.2	32.0	

Tabla 19. Comparación intergrupar según los años de tratamiento de IgE Pru p 3 Inicial vs Post-provocación

(Pacientes tratados con inmunoterapia diferente periodo)

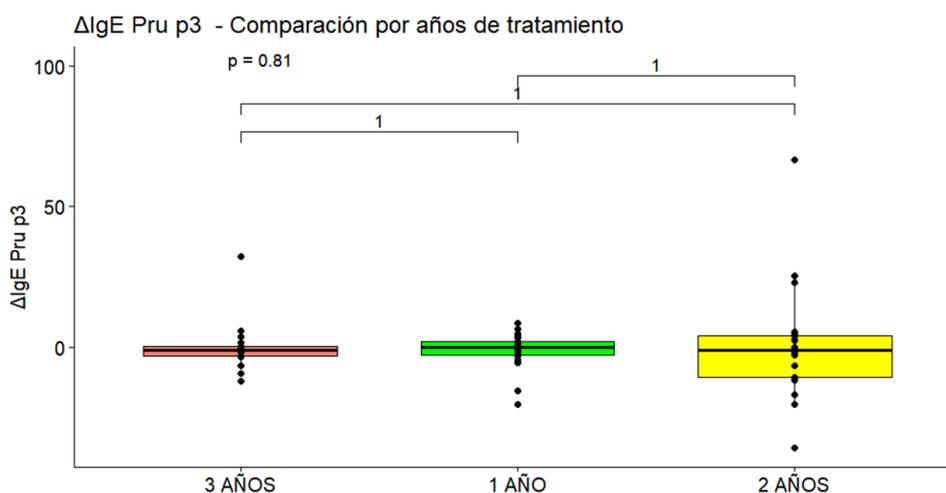


Figura 34. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3. Comparación por años de tratamiento



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgG4 Pru p3 (1 AÑO)	22	0.5 ± 1.0	0.2 (-0.06, 0.7)	-1.3	3.2	0,498
ΔIgG4 Pru p3 (2 AÑOS)	21	1.8 ± 4.5	1.0 (0.03, 1.3)	-1.1	20.7	
ΔIgG4 Pru p3 (3 AÑOS)	18	1.2 ± 1.8	0.4 (0.1, 2.0)	-0.7	5.9	

Tabla 20. Comparación intergrupar según los años de tratamiento de la IgG4 a Pru p 3 Inicial vs Post-provocación

(Pacientes tratados con inmunoterapia diferente periodo)

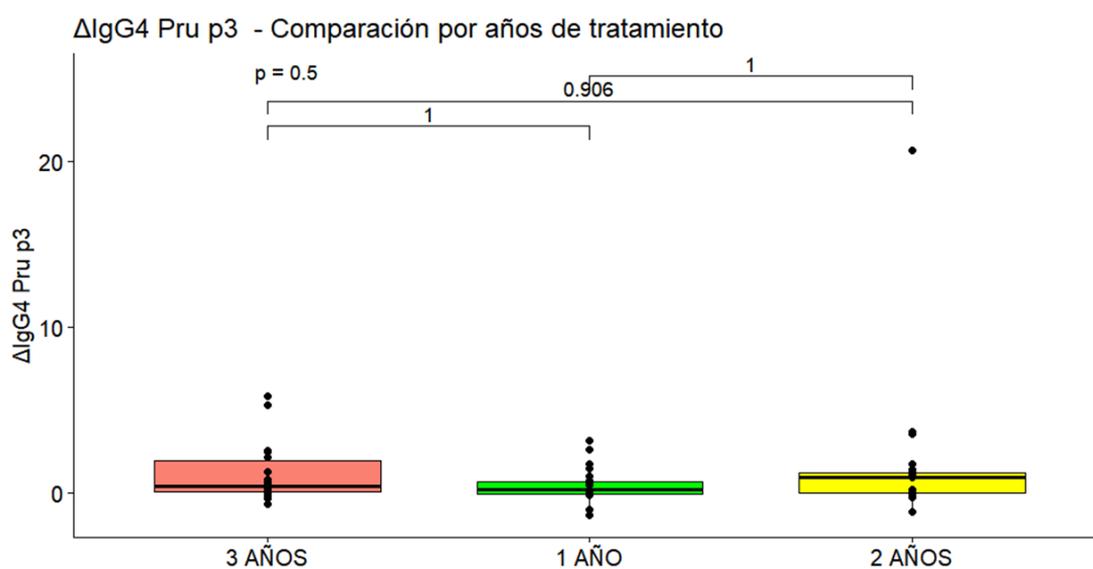


Figura 35. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Comparación por años de tratamiento





CALIDAD DE VIDA

- ***FAQLQ***



6.2. Análisis estadístico.

6.2.1. Variable principal. Calidad de vida.

Hemos medido la calidad de vida en las visitas estandarizadas mediante el protocolo de seguimiento de los pacientes explicado en el apartado metodología (ver figura 13 cronograma de visitas). Esta variable es numérica, se obtiene sumando las puntuaciones de las preguntas del cuestionario validado de calidad de vida FAQLQ (*Food Allergy Quality of Life Questionnaire*, ver anexo C) y hemos analizado su variabilidad antes de iniciar la inmunoterapia (Inicial), a los seis meses de la prueba de provocación oral con zumo de melocotón (Post-provocación) y anualmente hasta cinco años tras la suspensión del tratamiento (ver figura 14).

En este primer apartado analizaremos la puntuación global sumando todas las respuestas de las 29 preguntas.

Es interesante representar mediante un gráfico de barras, cómo evoluciona la puntuación del cuestionario FAQLQ a lo largo de los años. A primera vista, el descenso más marcado de la puntuación se encuentra entre la encontrada al inicio (columna turquesa) versus la medida en la Post-provocación (columna naranja).

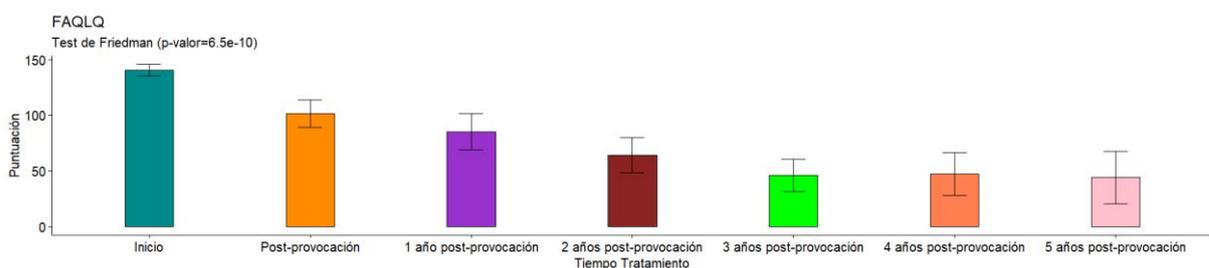


Figura 36. Gráfico de barras. Evolución a lo largo de los años de la puntuación del cuestionario de calidad de vida FAQLQ

Si analizamos de forma global la calidad de vida de los pacientes con inmunoterapia, mediante el cuestionario FAQLQ antes del tratamiento (Inicio) y seis meses tras la provocación oral Fase II (Post-provocación), obtendríamos el diagrama de cajas representado en la figura 37. En él podemos observar que la disminución en la puntuación es



estadísticamente significativa con un valor de $p=0.00000003$ mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	140.7 ± 21.2	143.0 (129.0, 156.0)	77.0	174.0	0,00000003
FAQLQ Post-provocación	61	103.5 ± 38.7	108.0 (82.0, 136.5)	17.0	161.0	

Tabla 21. Comparación de la puntuación del FAQLQ Inicial vs Post-provocación en los pacientes tratados con ITE

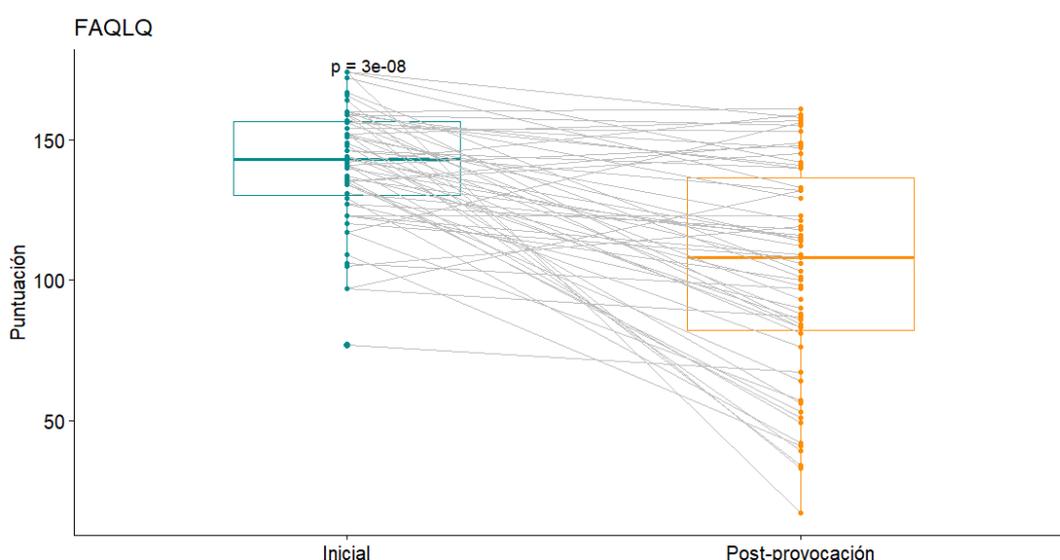


Figura 37. Diagrama de cajas. Puntuación FAQLQ Inicial vs Post-provocación en los pacientes tratados con SLIT-melocotón®

Si seguimos comparando y nos detenemos en los resultados del FAQLQ un año Post-provocación y se enfrenta con la puntuación del cuestionario inicial, la p obtiene un valor también estadísticamente significativo $p=0.000001$. Este valor se ha obtenido mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	140.7 ± 21.2	143.0 (129.0, 156.0)	77.0	174.0	0,000001
FAQLQ 1 año Post-provocación	33	86.4 ± 46.6	88.0 (46.0, 122.0)	0.0	167.0	

Tabla 22. FAQLQ global Inicial vs un año Post-provocación

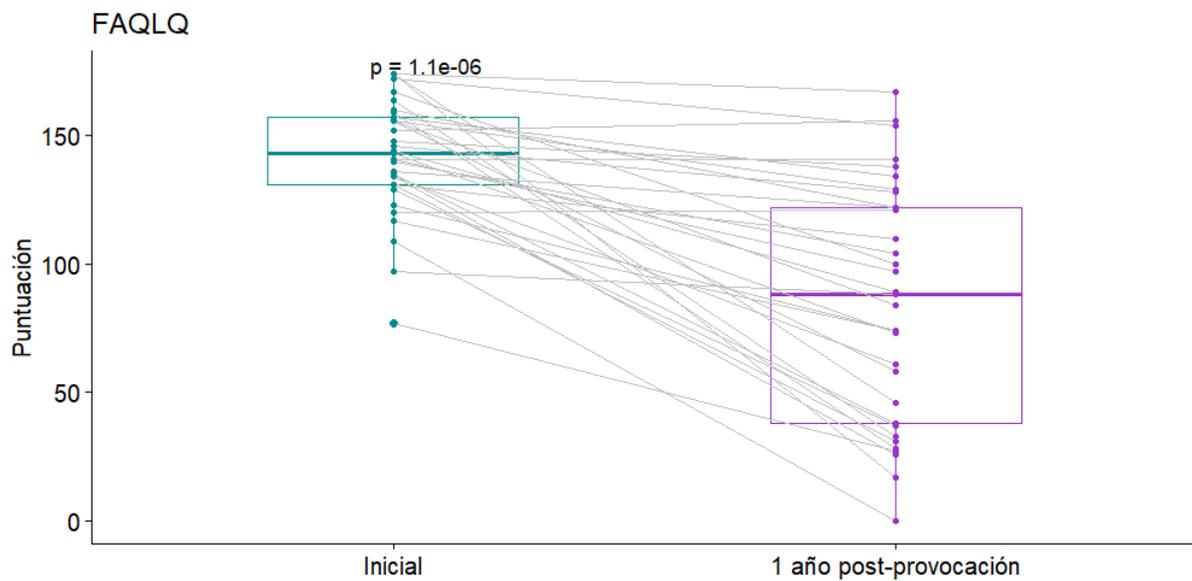


Figura 38. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 1 año Post-provocación

Si cada bloque de puntuación FAQLQ anual es comparado con la puntuación Inicial, todos los análisis son estadísticamente significativos. El cálculo se ha realizado mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Los valores de p dos años ($p= 0.000004$), tres años ($p= 0.00002$), cuatro años ($p= 0.0002$) y cinco años ($p= 0.0001$) comparado respectivamente con la puntuación del FAQLQ Inicial. Estos resultados refuerzan nuestra hipótesis. Se pueden resumir en las siguientes representaciones gráficas.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	140.7 ± 21.2	143.0 (129.0, 156.0)	77.0	174.0	0,000004
FAQLQ 2 años post-provocación	28	65.1 ± 41.2	59.0 (31.8, 85.8)	0.0	159.0	

Tabla 23. FAQLQ global Inicial vs. 2 años Post-provocación

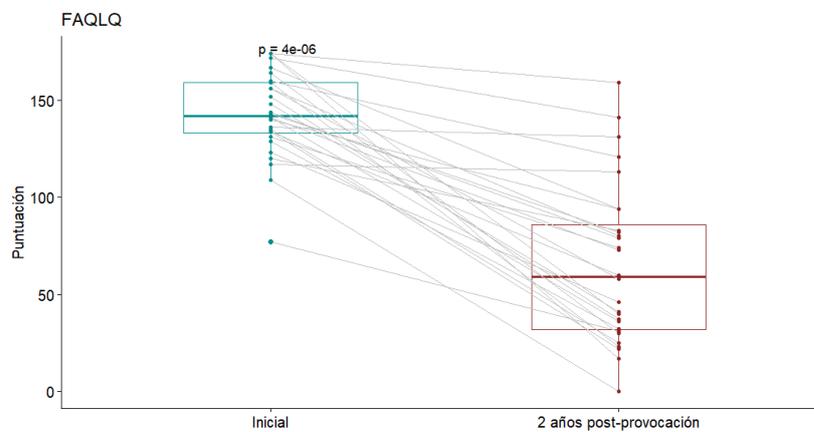


Figura 39. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 2 años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	140.7 ± 21.2	143.0 (129.0, 156.0)	77.0	174.0	0,00002
FAQLQ 3 años post-provocación	24	46.2 ± 36.0	37.5 (18.5, 71.8)	0.0	120.0	

Tabla 24. FAQLQ global Inicial vs. 3 años Post-provocación

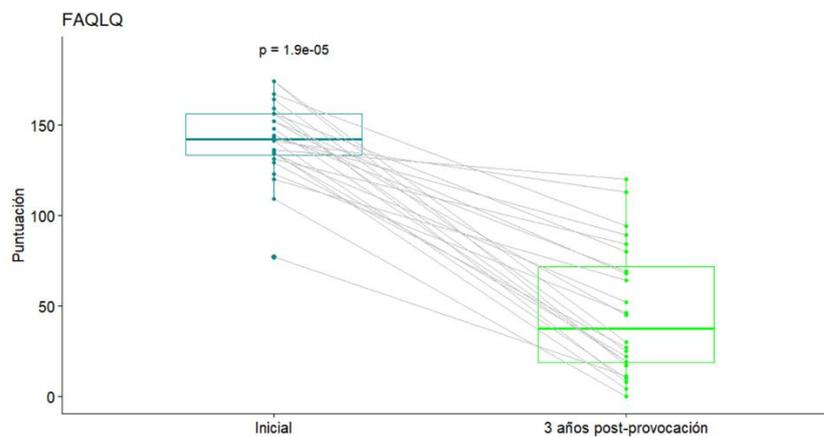


Figura 40. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 3 años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	140.7 ± 21.2	143.0 (129.0, 156.0)	77.0	174.0	0,0002
FAQLQ 4 años post-provocación	19	48.1 ± 42.1	28.0 (18.5, 67.0)	0.0	136.0	

Tabla 25. FAQLQ global Inicial vs. 4 años Post-provocación

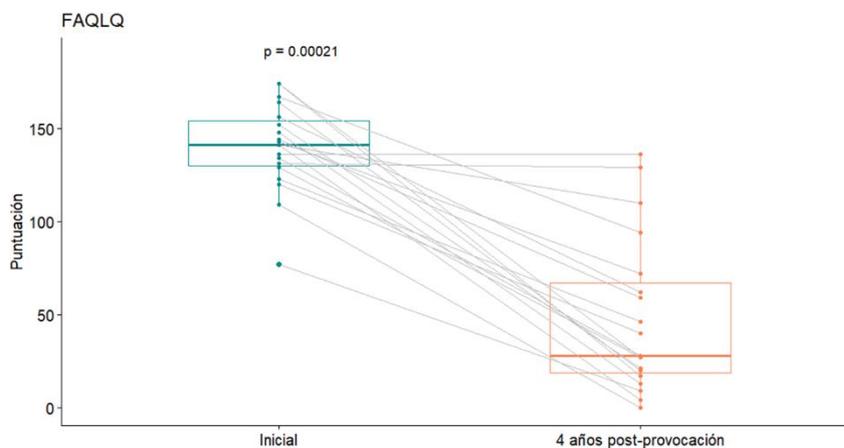


Figura 41. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 4 años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	140.7 ± 21.2	143.0 (129.0, 156.0)	77.0	174.0	0,0001
FAQLQ 5 años post-provocación	14	44.1 ± 41.1	30.5 (17.5, 59.8)	0.0	129.0	

Tabla 26. FAQLQ global Inicial vs. 5 años Post-provocación

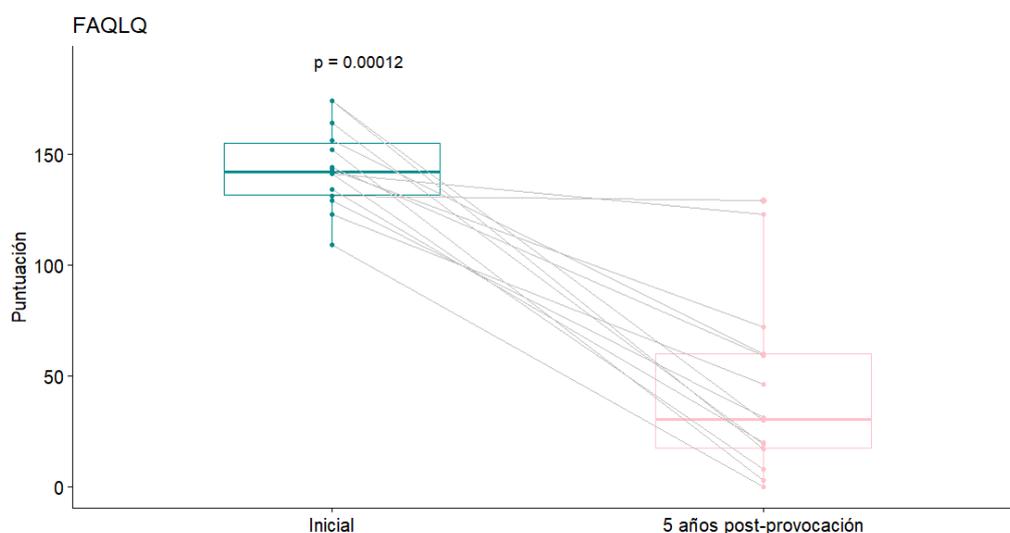


Figura 42. FAQLQ Inicial versus 5 años Post-provocación.



Sin embargo, si comparamos cada puntuación con su año consecutivo no obtuvimos un descenso estadísticamente significativo excepto en el intervalo de un año comparado con dos años Post-provocación. En este caso obtuvimos un valor de $p=0.012$ mediante la prueba t-de Student dependiente¹ (ver tabla 27 y figura 43)

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ 1 año post-provocación	33	86.4 ± 46.6	88.0 (46.0, 122.0)	0.0	167.0	0,012
FAQLQ 2 años post-provocación	28	65.1 ± 41.2	59.0 (31.8, 85.8)	0.0	159.0	

Tabla 27. FAQLQ 1 año vs. 2 años Post-provocación

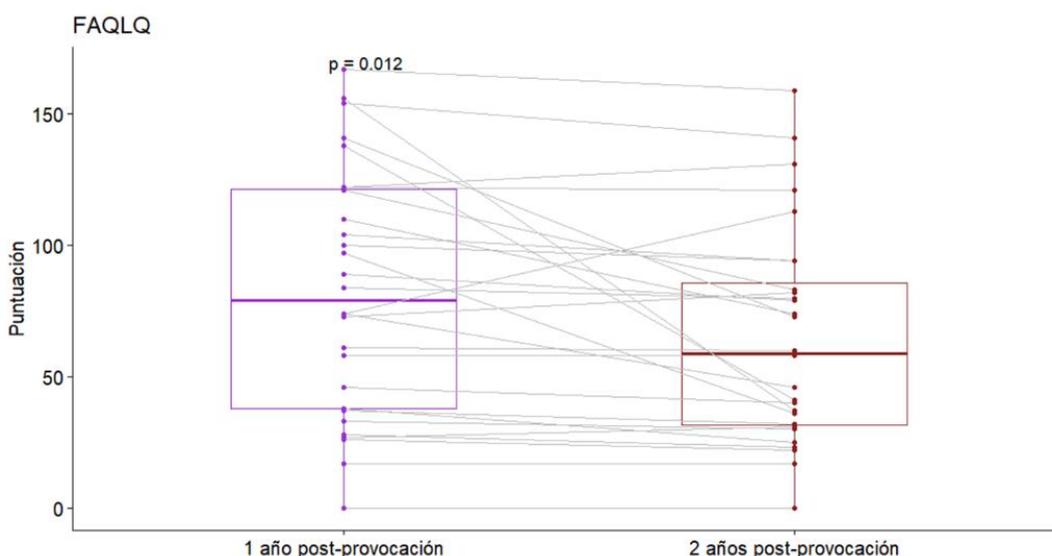


Figura 43. Diagrama de cajas. FAQLQ 1 año vs. 2 años Post-provocación

El resto de las comparaciones de la puntuación del FAQLQ global con su año consecutivo se muestran en la figura 44. En ella podemos observar que no se observan cambios estadísticamente significativos.



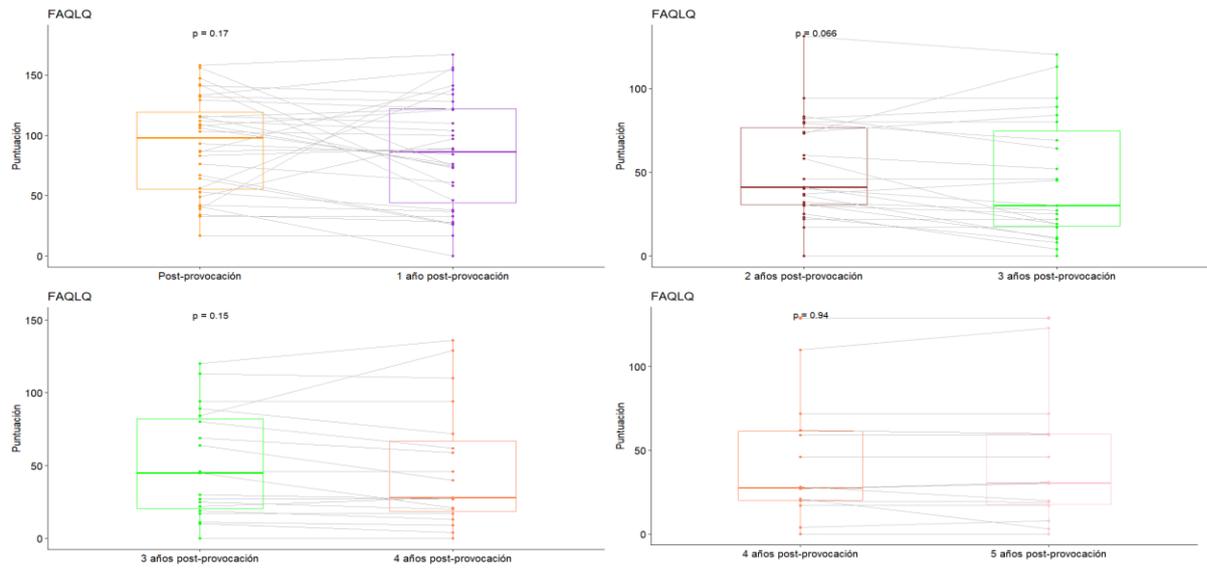


Figura 44. Diagrama de cajas. FAQLQ anual comparado con su consecutivo



Comparativa de la puntuación del FAQLQ global CASOS vs. CONTROLES

Estos cambios en el descenso de la puntuación del FAQLQ no se observan en los pacientes con síndrome LTP que decidieron no tomar el tratamiento (grupo control). Esto se puede observar al comparar la variación en la puntuación del FAQLQ casos vs. controles en el siguiente diagrama de cajas (ver figura 45).

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔFAQLQ (CASOS)	61	-37.6 ± 41.5	-30.0 (-64.0, 9.0)	-157.0	39.0	0,019
ΔFAQLQ (CONTROLES)	14	-1.9 ± 47.8	-3.0 (-31.5, 13.0)	-92.0	94.0	

Tabla 28. Comparación FAQLQ CASOS vs CONTROLES.

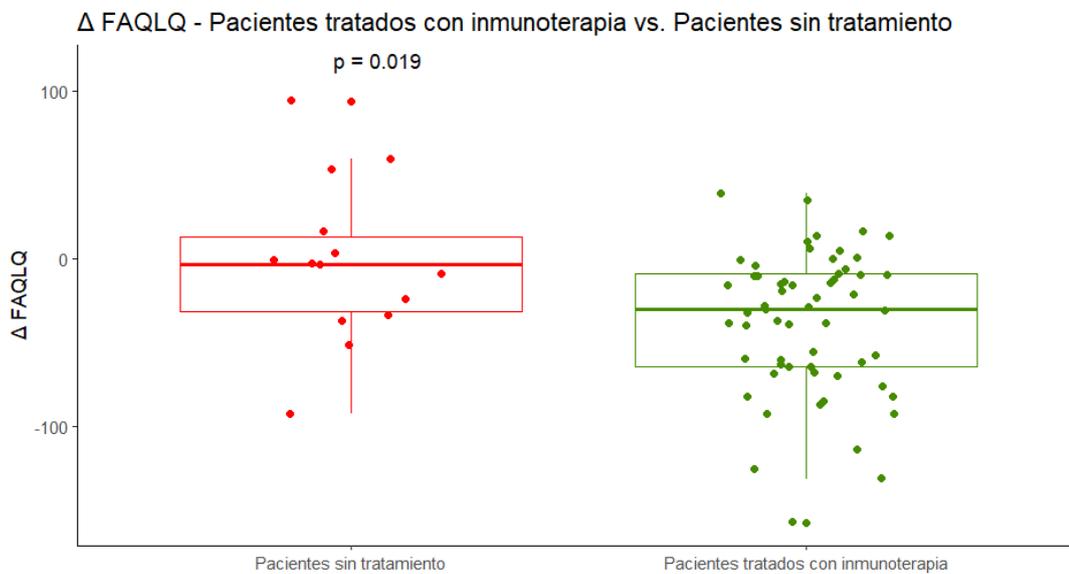


Figura 45. Puntuación del FAQLQ CASOS vs. CONTROLES

Los pacientes del grupo control no tomaron tratamiento, pero fueron citados según el cronograma de visitas (ver figura 13). El pretratamiento, sería la primera visita (visita 0), donde analizamos su calidad de vida mediante el cuestionario FAQLQ y la visita siguiente sería el post tratamiento, un año y medio tras la visita 0. Al no haber intervención y no querer introducir los alimentos que le habían producido reacción severa, dichos pacientes siguen puntuando alto en las preguntas concretas que afectan a su miedo, ansiedad por reacciones accidentales y preocupación por su salud.





CALIDAD DE VIDA

- ***BLOQUE A: Evitación del alérgeno***



6.2.1.1. Bloque A. Evitación del alérgeno. Análisis estadístico.

El primer dominio que vamos a analizar lo hemos denominado bloque A. Este bloque consta de la suma de la puntuación de los 11 ítems que tienen relación con las preguntas sobre la evitación del alérgeno (EA) y la restricción dietética (RD). A este apartado los expertos lo han unificado y denominado por sus siglas en inglés *AADR (Allergen Avoidance and Dietary Restrictions)* (95). Recordamos que a mayor puntuación mayor afectación de la calidad de vida.

La puntuación mínima es de cero "0" y correspondería a "no me molesta nada" y una puntuación máxima de seis "6" correspondería a "me molesta muchísimo", pasando por 1. Casi nada, 2. Algo, 3. Regular, 4. Bastante, 5. Mucho. La suma total de la puntuación mínima para este dominio sería 0 y la puntuación máxima sería de 66 puntos. (Ver tabla 6).

Estos 11 ítems que engloban al primer dominio son los que vamos a analizar en este apartado. Corresponden a las siguientes preguntas del cuestionario:

- A) Q1 *¿Cuánto le molesta estar alerta sobre lo que come?*
- B) Q2 *¿Cuánto le molesta poder comer menos cosas?*
- C) Q3 *¿Cuánto le molesta estar limitado en los productos que pueda comprar?*
- D) Q4 *¿Cuánto le molesta tener que leer las etiquetas?*
- E) Q6 *¿Cuánto le molesta no poder aceptar siempre una invitación para quedarse a comer?*
- F) Q8 *¿Cuánto le molesta no poder aceptar invitaciones espontáneas para quedarse a comer?*
- G) Q9 *¿Cuánto le molesta no poder probar todos los alimentos cuando come fuera de casa?*
- H) Q10 *¿Cuánto le molesta no poder comer tantas veces fuera de casa como le gustaría?*
- I) Q11 *¿Cuánto le molesta tener que comprobar personalmente cada uno de los alimentos cuando come fuera de casa?*
- J) Q12 *¿Cuánto le molesta dudar si come un producto cuando no está seguro de sus ingredientes?*
- K) Q20 *¿Cuánto le molesta tener que explicar a las personas de su entorno a qué es alérgico?*



A continuación, queremos representar mediante un diagrama de cajas la variación de la puntuación en la evitación del alérgeno. Si comparamos esta variabilidad entre los tres grupos que realizaron el tratamiento, antes del tratamiento con SLIT-melocotón® (Inicio) y seis meses después de la provocación (Post-provocación), se observa una reducción en la puntuación estadísticamente significativa con un valor de $p=0.027$ mediante la prueba de ANOVA¹.

	N	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔBloque A (1 AÑO)	22	-10.1 ± 17.8	-5.0 (-21.0, 0.0)	-60.0	19.0	0,027
ΔBloque A (2 AÑOS)	21	-25.2 ± 21.0	-22.0 (-39.0, -8.0)	-60.0	5.0	
ΔBloque A (3 AÑOS)	18	-23.9 ± 19.2	-19.0 (-36.0, -12.0)	-57.0	13.0	

Tabla 29. Variación intergrupar del dominio “evitación del alérgeno”

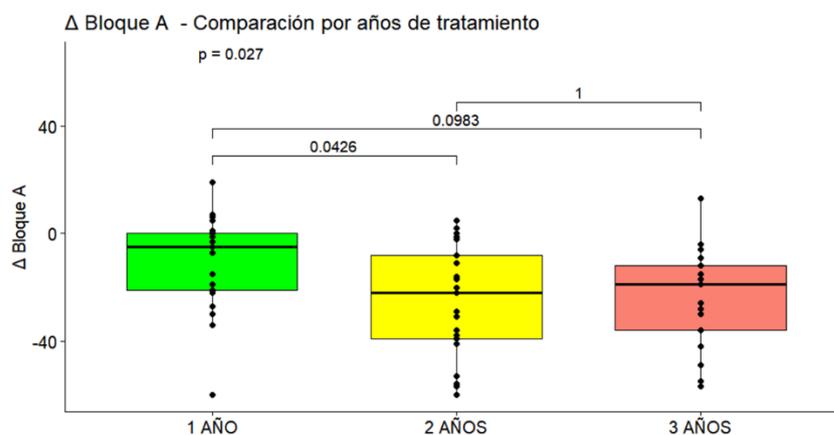


Figura 46. Bloque A. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” comparado por años de tratamiento

Es interesante representar las puntuaciones de este dominio en un gráfico de barras. La línea de evolución de la puntuación del dominio “Evitación del alérgeno” a lo largo de los años, como se puede observar, es descendente. Dentro de los análisis realizados, el descenso más marcado se observa entre la primera medición, columna (color verde) y la segunda columna (representada en color naranja). Esto equivaldría a una mejora en la calidad de vida más significativa en la “Evitación del alérgeno” antes del tratamiento (Inicio) y después del tratamiento (Post-provocación).



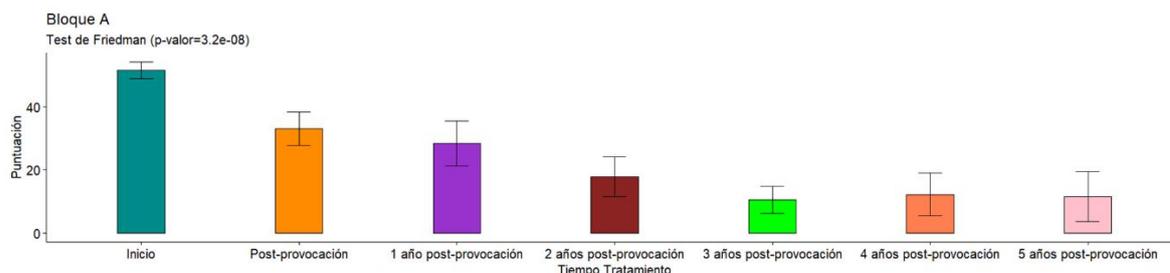


Figura 47. Gráfico de barras. Evolución de la puntuación en la “evitación del alérgeno” a lo largo de los años.

Si analizamos esta diferencia en la puntuación del cuestionario Inicial en el dominio “Evitación del alérgeno” comparado con la obtenida Post-provoción de los pacientes del grupo activo sin diferenciar entre grupos, obtenemos un valor de $p=0.00000002$ mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Con una puntuación máxima de 66 y un valor mínimo de 9 con respecto a los valores iniciales y un valor mínimo de 0 y máximo de 62 en los valores obtenidos en el dominio “Evitación del alérgeno” Post-provoción. El análisis comparativo de puntuaciones se recoge en la siguiente tabla (tabla 30), con una mediana de 53.0 puntos y una media de 51.7 ± 10.8 antes de iniciar el tratamiento y una mediana de 31.0 puntos con una media de 32.2 ± 18.5 después de la Post-provoción.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	51.7 ± 10.8	53.0 (46.0, 60.0)	9.0	66.0	0,00000002
FAQLQ Post-provoción	61	32.6 ± 18.7	31.0 (15.5, 48.5)	0.0	62.0	

Tabla 30. Valores del dominio “evitación del alérgeno” Inicial vs Post-provoción

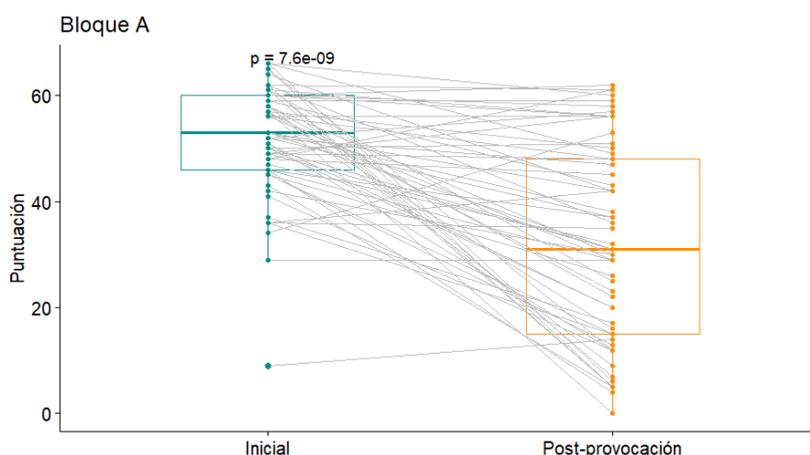


Figura 48. Diagrama de cajas. Valores del dominio “evitación del alérgeno” Inicial vs. Post-provoción



Al igual que en la puntuación global, si comparamos los valores del dominio “Evitación del alérgeno” del FAQLQ anualmente con su valor consecutivo, sólo existe diferencia estadísticamente significativa entre el primer y el segundo año Post-provocación con un valor de $p=0.036$. Esto se puede observar en el diagrama de cajas que se representa a continuación. El análisis estadístico lo hemos realizado mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ 1 año post-provocación	33	29.3 ± 14.4	29.0 (12.0, 45.0)	0.0	66.0	0,021
FAQLQ 2 años post-provocación	28	18.3 ± 16.6	15.0 (4.8, 27.8)	0.0	62.0	

Tabla 31. “Evitación del alérgeno” 1 año vs. 2 años Post-provocación

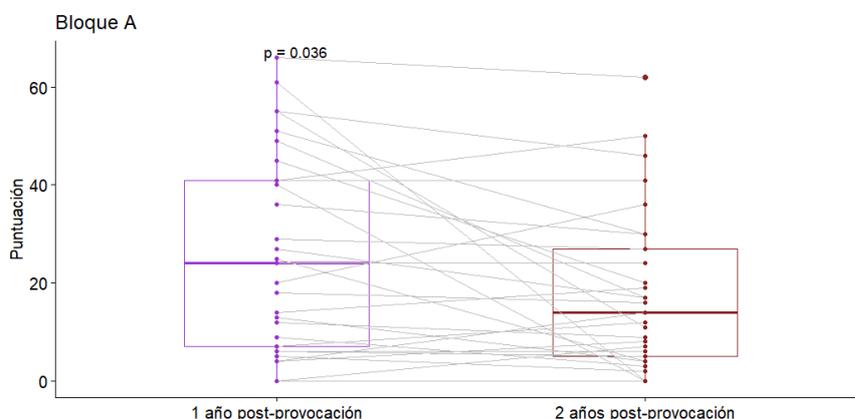


Figura 49. Diagrama de cajas. Valores del dominio “evitación del alérgeno” 1 año vs. 2 años Post-provocación.

Las demás comparaciones del dominio “evitación del alérgeno” con su año consecutivo las resumimos en los gráficos siguientes y no resultan estadísticamente significativas.

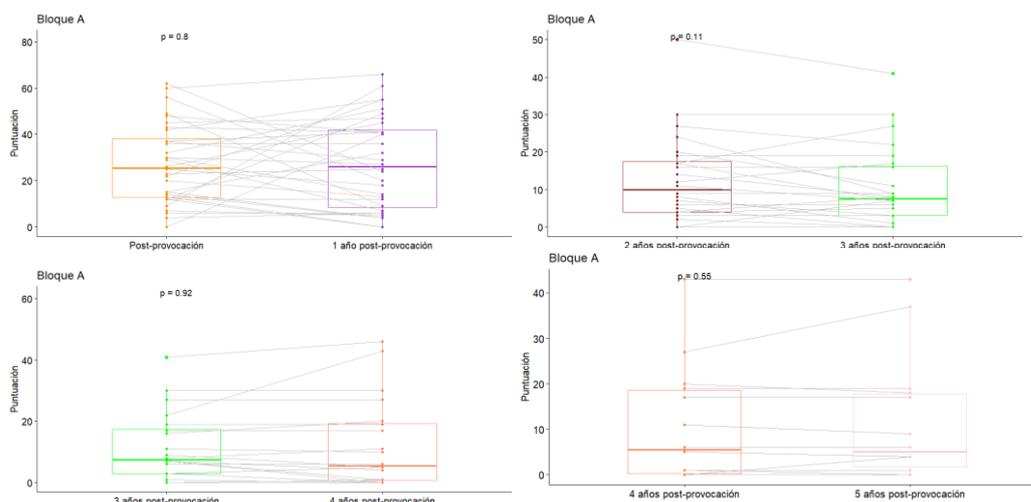


Figura 50. Valores del dominio “evitación del alérgeno” con su año consecutivo.



Sin embargo, si comparamos la puntuación del dominio “evitación del alérgeno” anual con la Inicial todas las comparativas resultan estadísticamente significativas.

La puntuación en el dominio “evitación del alérgeno” un año Post-provocación versus la Inicial obtenemos un valor de $p=0.000004$ mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Si comparamos la puntuación en este dominio dos años Post-provocación versus la Inicial obtenemos un valor de $p=0.000005$. Si comparamos este mismo dominio, la puntuación obtenida tres años Post-provocación versus la Inicial, obtenemos un valor de $p=0.00002$. Si comparamos la puntuación de este dominio cuatro años Post-provocación versus la Inicial también es estadísticamente significativa, con un valor de $p=0.0002$. Finalmente, cinco años Post-provocación versus la puntuación Inicial en el dominio “Evitación del alérgeno” también resulta estadísticamente significativo con un valor de $p=0.0011$.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	51.7 ± 10.8	53.0 (46.0, 60.0)	9.0	66.0	0,000004
FAQLQ 1 año post-provocación	33	29.3 ± 14.4	29.0 (12.0, 45.0)	0.0	66.0	

Tabla 32. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 1 año Post-provocación

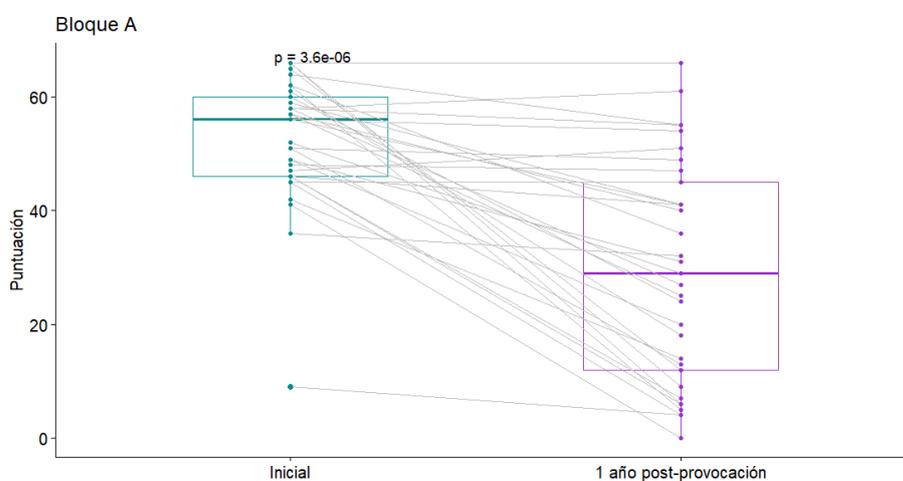


Figura 51. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 1 año Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	51.7 ± 10.8	53.0 (46.0, 60.0)	9.0	66.0	0,000005
FAQLQ 2 años post-provocación	28	18.3 ± 16.6	15.0 (4.8, 27.8)	0.0	62.0	

Tabla 33. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 2 años Post-provocación

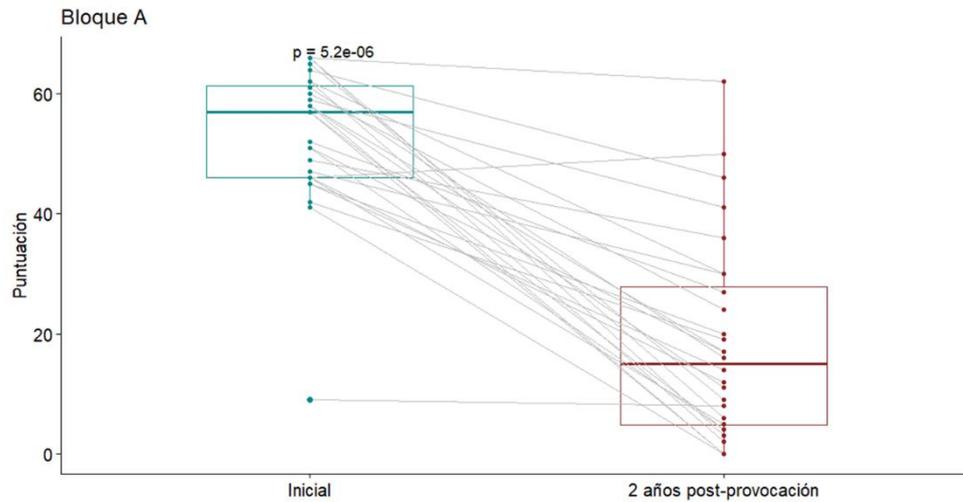


Figura 52. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 2 años Post-provocación.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	51.7 ± 10.8	53.0 (46.0, 60.0)	9.0	66.0	0,00002
FAQLQ 3 años post-provocación	24	10.9 ± 10.5	8.0 (4.5, 16.3)	0.0	41.0	

Tabla 34. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 3 años Post-provocación

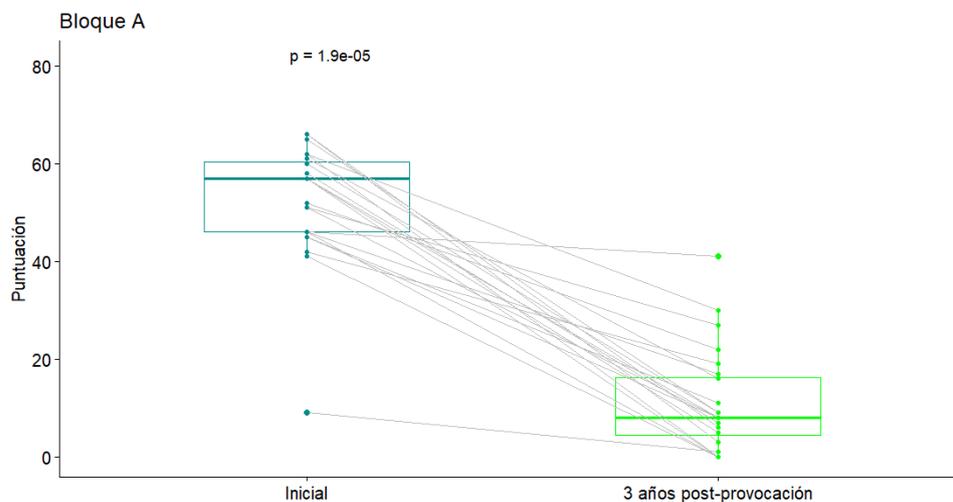


Figura 53. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 3 años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	51.7 ± 10.8	53.0 (46.0, 60.0)	9.0	66.0	0,0002
FAQLQ 4 años post-provocación	19	12.6 ± 14.7	6.0 (0.5, 19.5)	0.0	46.0	

Tabla 35. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 4 años Post-provocación

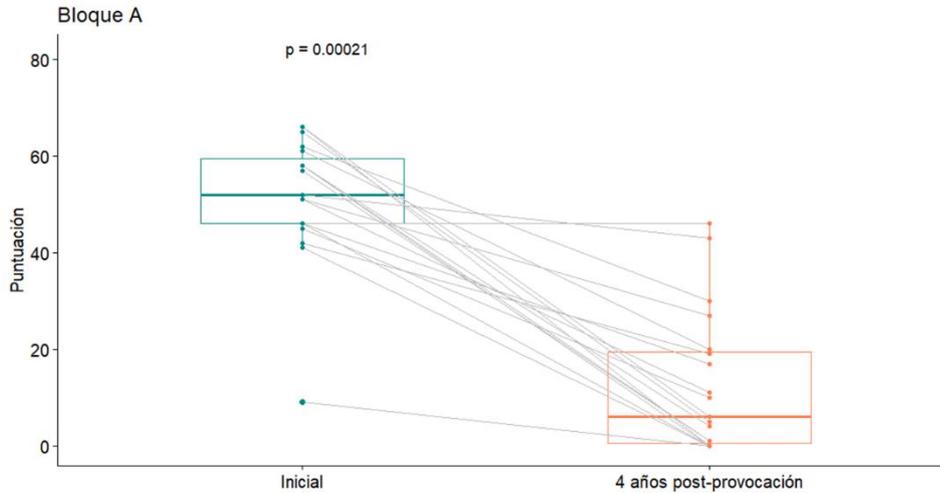


Figura 54. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 4 años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	51.7 ± 10.8	53.0 (46.0, 60.0)	9.0	66.0	0,0011
FAQLQ 5 años post-provocación	14	11.6 ± 13.8	5.0 (1.8, 17.8)	0.0	43.0	

Tabla 36. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 5 años Post-provocación

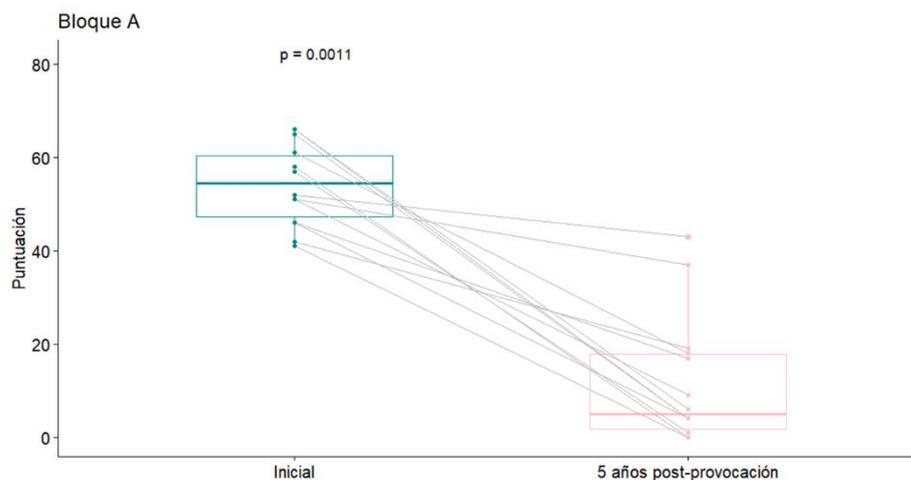


Figura 55. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 5 años Post-provocación.



Comparativa del dominio “evitación del alérgeno” CASOS vs. CONTROLES.

La comparativa de la puntuación en el dominio “evitación del alérgeno” casos versus controles, arrojó un valor de p estadísticamente significativo $p=0.031$, mediante la prueba U de Mann-Whitney¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔFAQLQ (CASOS)	61	-19.5 ± 20.3	-17.0 (-32.5, -2.5)	-60.0	19.0	0,031
ΔFAQLQ (CONTROLES)	14	-3.1 ± 23.9	-3.0 (-19.0, 8.0)	-43.0	47.0	

Tabla 37. “Evitación del alérgeno” Pacientes tratados con inmunoterapia vs. pacientes sin tratamiento

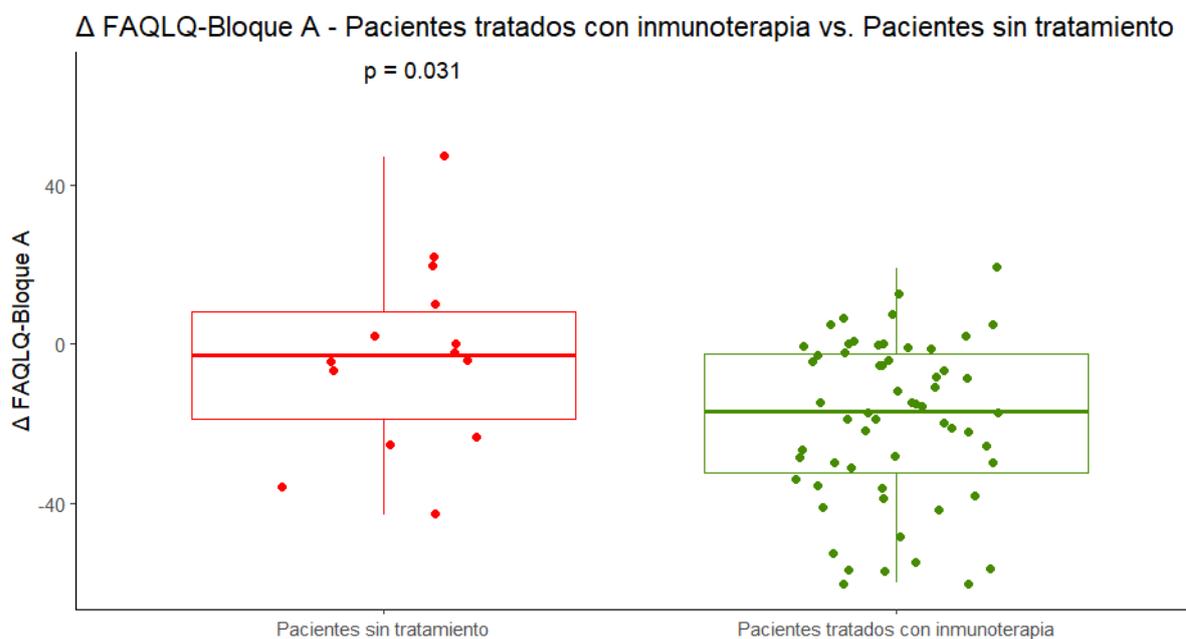


Figura 55. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” CASOS vs CONTROLES





CALIDAD DE VIDA

- ***BLOQUE B: Impacto emocional***



6.2.1.2. Bloque B. Impacto emocional. Análisis estadístico.

El siguiente dominio que vamos a analizar lo hemos denominado Bloque B. Dentro del cuestionario de calidad de vida FAQLQ este dominio hace referencia al “impacto emocional”. Las preguntas que se engloban en dicho dominio son siete y corresponden a las siguientes: Pregunta 5, 24, 25, 26, 27, 28, 29. Al igual que en el anterior dominio, el paciente puede responder de forma numérica de cero a seis. La puntuación mínima que se puede obtener sería 0 y la puntuación máxima sería 42. Estas son las preguntas que engloban este dominio.

- a) Q5. *¿Cuánto le molesta la sensación de controlar menos lo que come, cuando lo hace fuera de casa?*
- b) Q24. *¿Debido a su alergia a alimentos, díganos cuánto le asusta tener una reacción alérgica?*
- c) Q25. *¿Debido a su alergia alimentaria, díganos cuánto le asusta tomar por equivocación algo que no debe?*
- d) Q26. *¿Debido a su alergia a alimentos, díganos cuánto le asusta tener una reacción alérgica cuando come fuera de casa, a pesar de haber comentado previamente las restricciones en su dieta?*
- e) Q27. *¿Hasta qué punto cree ser una molestia cuando come fuera por ser alérgico a ciertos alimentos?*
- f) Q28. *¿Hasta qué punto se desanima cuando tiene una reacción alérgica?*
- g) Q29. *¿Cuánto le preocupa comer algo que no ha tomado antes?*

Si analizamos la variación en la puntuación del dominio “Impacto emocional” intergrupar en el grupo activo obtenemos una diferencia ligeramente significativa con un valor de $p=0.0077$ obtenida mediante la prueba de Kruskal Wallis¹.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔBloque B (1 AÑO)	22	-1.9 ± 9.7	-1.5 (-10.3, 3.5)	-21.0	16.0	0,0077
ΔBloque B (2 AÑOS)	21	-10.2 ± 9.6	-7.0 (-15.0, -4.0)	-37.0	2.0	
ΔBloque B (3 AÑOS)	18	-10.9 ± 9.6	-9.0 (-15.0, -5.0)	-33.0	1.0	

Tabla 38. Comparación “Impacto emocional” entre grupos según la duración del tratamiento

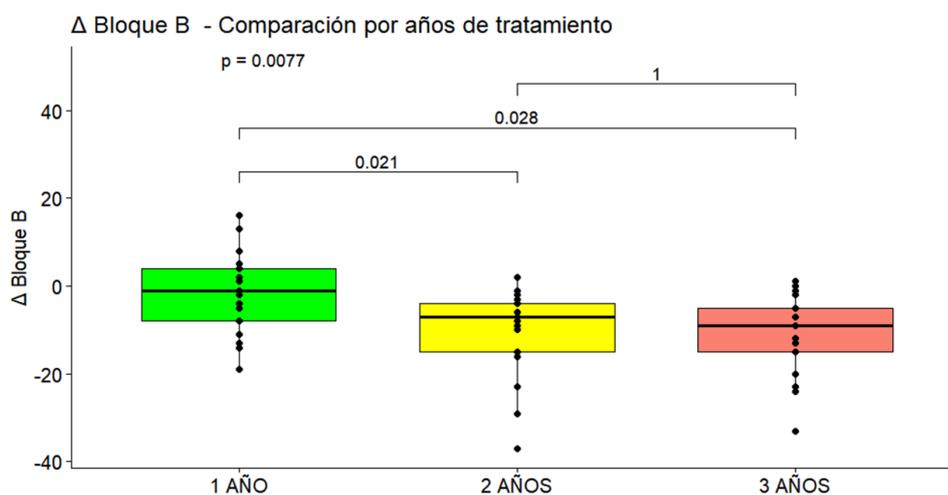


Figura 57. Bloque B. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” comparado por años de tratamiento. Grupo activo.

Es interesante también observar cómo la puntuación obtenida en el dominio “Impacto emocional” evoluciona a lo largo de los años en el grupo activo sin discriminar entre años de tratamiento. En el siguiente gráfico de barras podemos ver que la tendencia de la puntuación en el Bloque B también es claramente descendente.

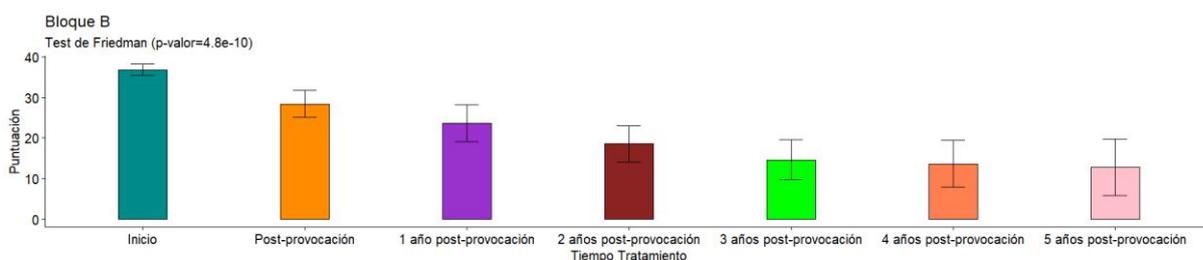


Figura 58. Gráfico de barras. Evolución de la puntuación “impacto emocional” a lo largo de los años.



Si nos detenemos en comparar la puntuación del “Impacto emocional” Post-provocación con la Inicial, el descenso es estadísticamente muy significativo con un valor de $p=0.0000007$. Este análisis lo hemos realizado mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Grosso modo, sería analizar el descenso en la puntuación de la columna naranja (Post-provocación) con la columna turquesa (Inicio). Este descenso es el más marcado comparado entre las diferentes mediciones y el que obtiene un valor de p menor en todos los análisis realizados para este dominio.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	36.9 ± 5.5	39.0 (35.0, 41.0)	21.0	42.0	0,0000007
FAQLQ Post-provocación	61	29.5 ± 10.8	32.0 (24.5, 38.0)	2.0	42.0	

Tabla 39. “Impacto emocional” Inicial vs Post-provocación

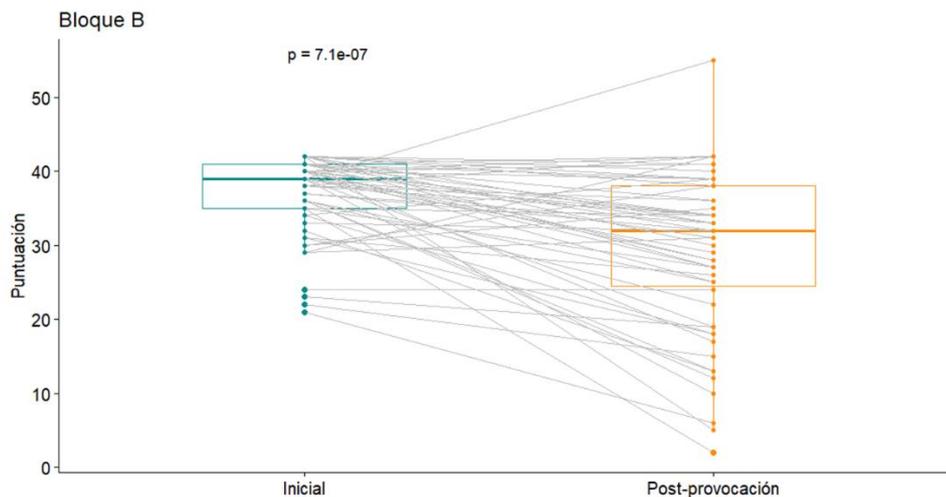


Figura 59. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs Post-provocación

Si comparamos la puntuación obtenida en el dominio “Impacto emocional”, antes del tratamiento (Inicial) con el obtenido después de un año, dos años, tres años, cuatro años y cinco años tras haber suspendido el tratamiento, la p siempre toma un valor estadísticamente significativo. En el primer año, tras haber suspendido el tratamiento la p toma un valor de $p=0.0000029$. En el segundo año, la p es similar con un valor igual a 0.000004 . Al comparar la puntuación Inicial con la obtenida el tercer año tras haber



suspendido el tratamiento la p toma un valor de 0.000019. En el cuarto año, tras haber suspendido el tratamiento, comparado con la puntuación Inicial el valor de la p es 0.00021. El quinto año tras haber sido suspendido el tratamiento, el descenso de la puntuación comparado con la Inicial, sigue siendo significativo con una $p=0.0011$. En conclusión, en nuestra muestra, la puntuación del dominio “Impacto emocional” desciende de forma estadísticamente significativa si se compara con la puntuación Inicial, antes del tratamiento. Estos valores los representamos en las siguientes tablas con sus correspondientes gráficos.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	36.9 ± 5.5	39.0 (35.0, 41.0)	21.0	42.0	0,0000029
FAQLQ 1 año post-provocación	33	23.7 ± 12.7	25.0 (13.0, 35.0)	0.0	42.0	

Tabla 40. “Impacto emocional” Inicial vs. 1 año Post-provocación

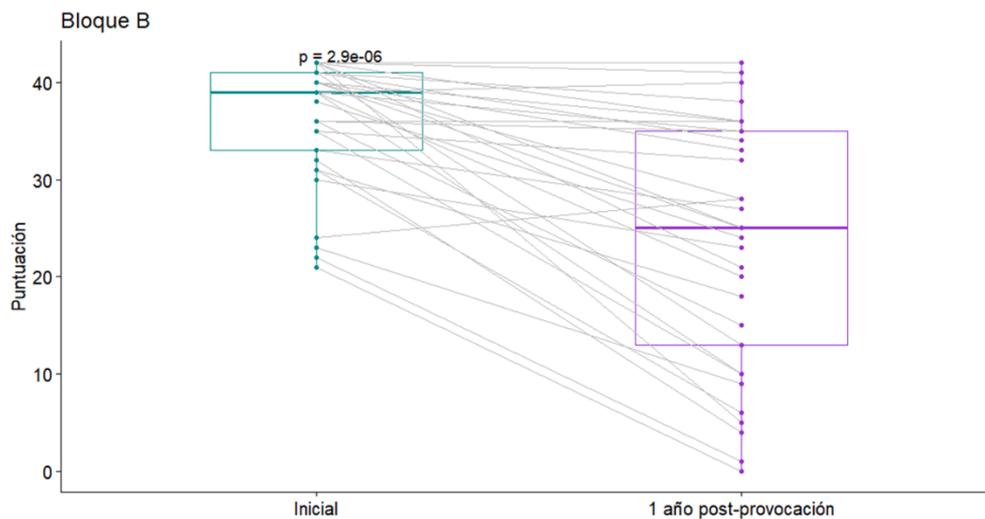


Figura 60. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 1 año Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	36.9 ± 5.5	39.0 (35.0, 41.0)	21.0	42.0	0,000004
FAQLQ 2 años post-provocación	28	18.8 ± 11.7	19.0 (8.8, 25.3)	0.0	40.0	

Tabla 41. “Impacto emocional” Inicial vs. 2 años Post-provocación

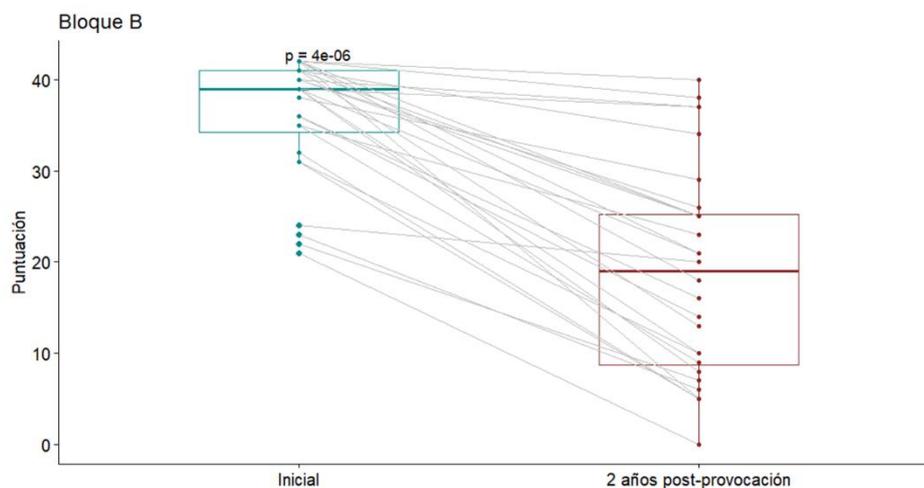


Figura 61. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs 2 años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	36.9 ± 5.5	39.0 (35.0, 41.0)	21.0	42.0	0,000019
FAQLQ 3 años post-provocación	24	14.5 ± 12.1	10.5 (4.0, 25.3)	0.0	36.0	

Tabla 42. “Impacto emocional” Inicial vs. 3 años Post-provocación

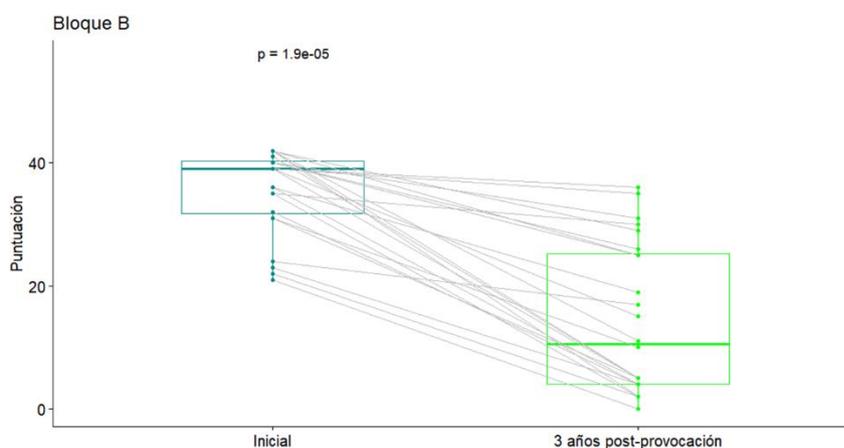


Figura 62. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 3 años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	36.9 ± 5.5	39.0 (35.0, 41.0)	21.0	42.0	0,00021
FAQLQ 4 años post-provocación	19	13.5 ± 12.6	7.0 (5.0, 23.5)	0.0	39.0	

Tabla 43. Valores del dominio “Impacto emocional” Inicial vs 4 años Post-provocación

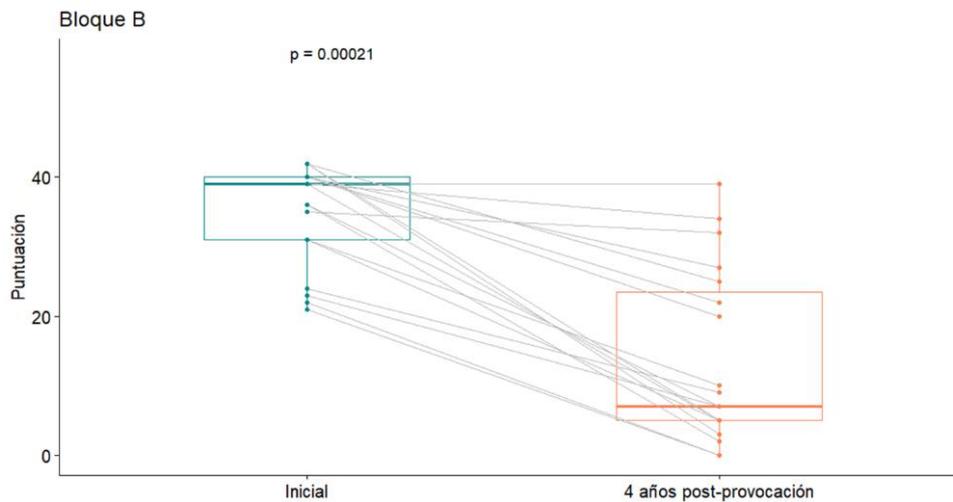


Figura 63. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 4 años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	36.9 ± 5.5	39.0 (35.0, 41.0)	21.0	42.0	0,0011
FAQLQ 5 años post-provocación	14	12.7 ± 12.1	7.5 (5.0, 21.5)	0.0	35.0	

Tabla 44. “Impacto emocional” Inicial vs. 5 años Post-provocación

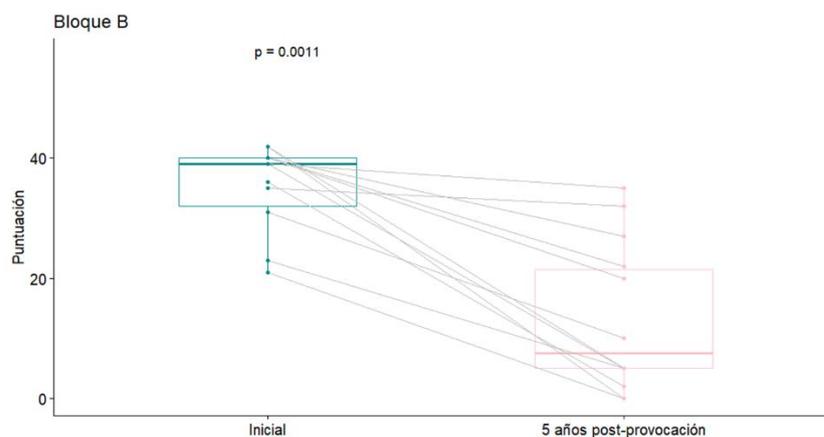


Figura 64. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 5 años Post-provocación



Como se puede ver, el descenso en la puntuación del dominio “impacto emocional” (Bloque B), comparado con la Inicial es siempre estadísticamente significativo al igual que en el dominio anterior (“evitación del alérgeno”).

Sin embargo, el análisis de la puntuación obtenida en el dominio “impacto emocional” con su año consecutivo, sólo resulta estadísticamente significativo si comparamos la obtenida “1 año Post-provocación” con la puntuación a los “2 años Post-provocación” con un valor de $p=0.0095$ (figura 65) mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Este análisis lo representamos en la siguiente tabla (tabla 45).

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ 1 año post-provocación	33	23.6 ± 12.8	25.0 (12.0, 35.0)	0.0	42.0	0,0095
FAQLQ 2 años post-provocación	29	18.5 ± 11.6	18.0 (9.0, 25.0)	0.0	40.0	

Tabla 45. “Impacto emocional” Un año versus dos años Post-provocación

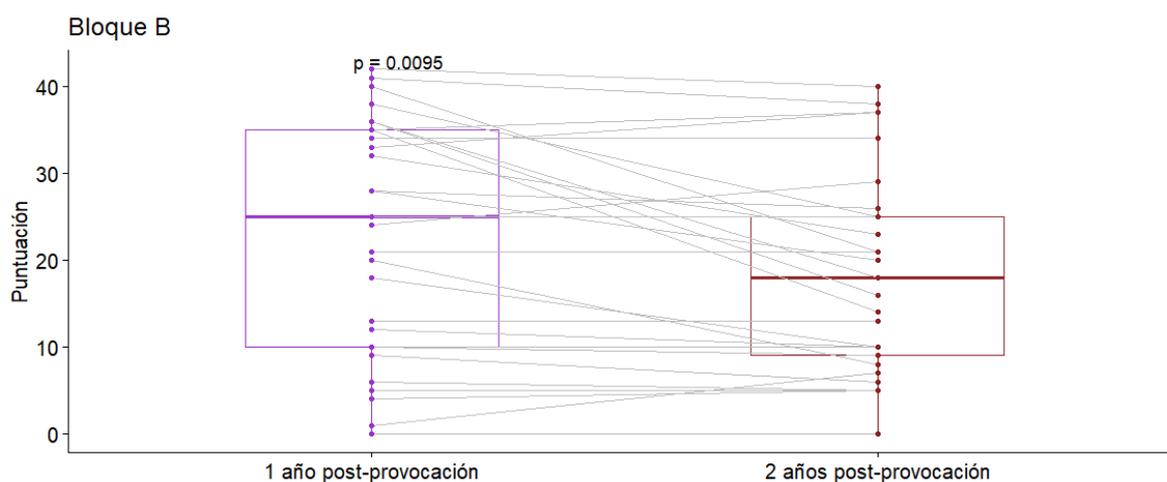


Figura 65. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” 1 año vs 2 años Post-provocación



Las demás comparativas no resultan estadísticamente significativas con su año consecutivo. Está representado en los siguientes gráficos de cajas (figura 66).

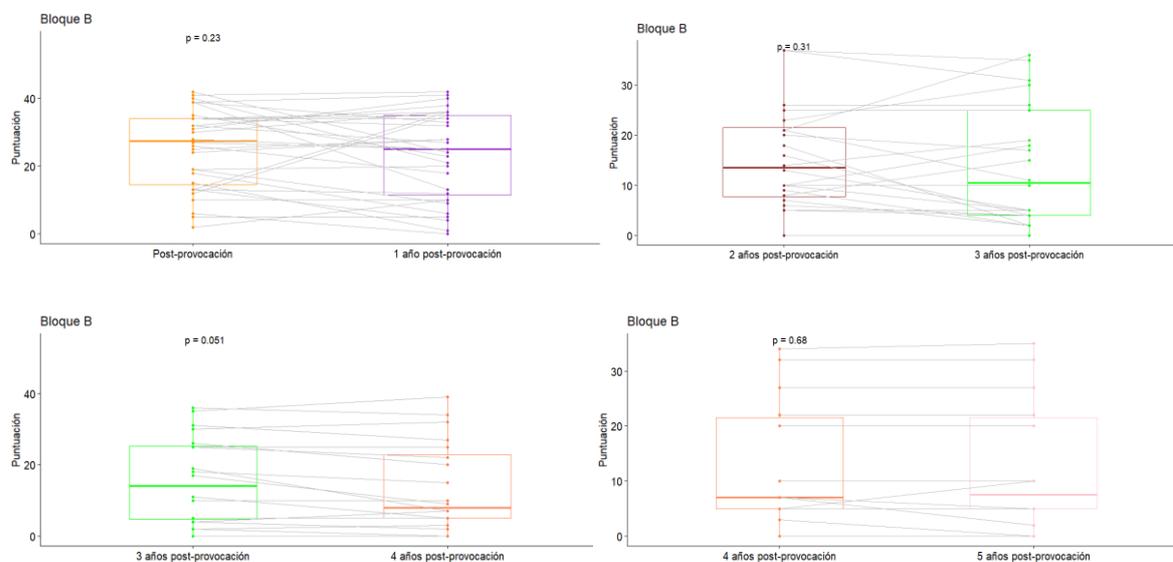


Figura 66. Diagrama de cajas. "Impacto emocional" valor anual comparado con su consecutivo



Comparación del dominio “impacto emocional” CASOS versus CONTROLES.

También en el dominio “impacto emocional” se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes que han recibido tratamiento con los pacientes del grupo control. El valor de $p=0.003$ mediante la prueba de t-de Student para datos independientes y que tienen una distribución normal para este dominio del bloque B.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔFAQLQ (CASOS)	61	-7.4 ± 10.1	-6.0 (-13.0, -1.0)	-37.0	16.0	0,003
ΔFAQLQ (CONTROLES)	14	0.1 ± 7.0	0.0 (-4.8, 1.0)	-12.0	16.0	

Tabla 46. Comparación “Impacto emocional” casos versus controles

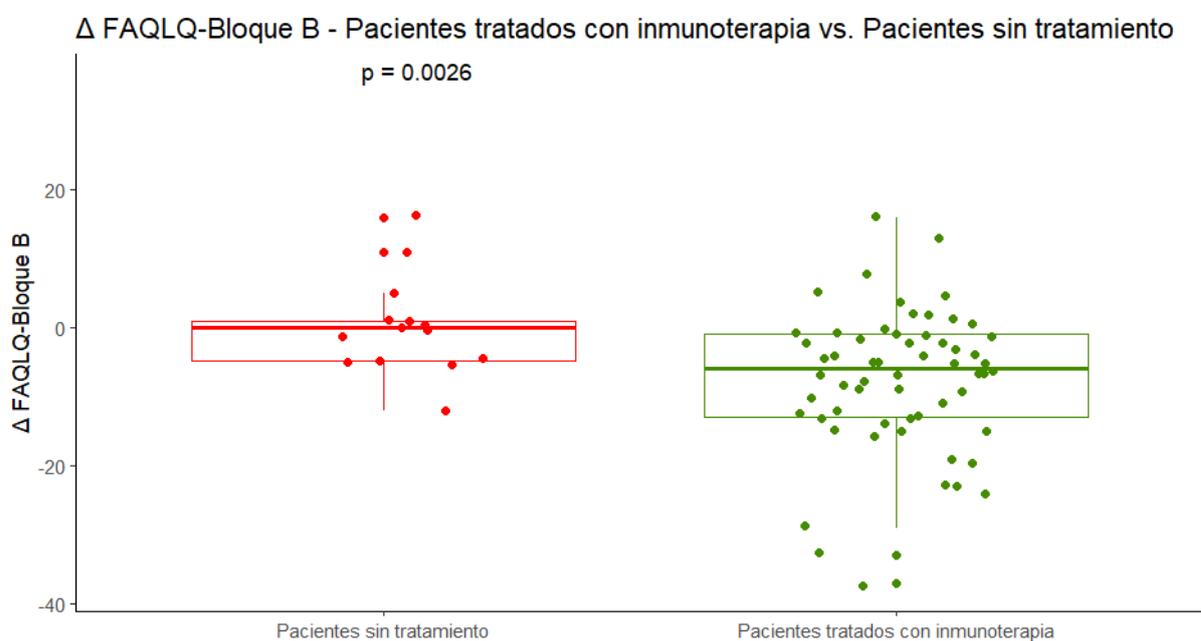


Figura 67. Diagrama de cajas. Dominio “impacto emocional” CASOS vs. CONTROLES





CALIDAD DE VIDA

- ***BLOQUE C: Riesgo de exposición***



6.2.1.3. Bloque C. Riesgo de exposición accidental. Análisis estadístico.

Dentro del cuestionario de calidad de vida FAQLQ, pasamos a analizar el dominio C, “riesgo de exposición accidental”. Los ítems de este dominio son ocho. Las preguntas corresponden a los números siguientes 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21. La puntuación mínima para este dominio sería cero y la máxima, 48 puntos. Las preguntas son las indicadas a continuación.

- a) Q7. ¿Cuánto le molesta defraudar a la gente cuando están haciendo un esfuerzo para adaptarse a su alergia?
- b) Q13. ¿Cuánto le molesta que cambien los ingredientes de los alimentos?
- c) Q14. ¿Cuánto le molesta que las etiquetas sean incompletas?
- d) Q15. ¿Cuánto le molesta que la letra sea muy pequeña?
- e) Q16. ¿Cuánto le molesta cuando la etiqueta dice “puede contener trazas de...”?
- f) Q17. ¿Cuánto le molesta que los ingredientes sean diferentes en el extranjero?
- g) Q18. ¿Cuánto le molesta que el resto de la gente subestime sus problemas de alergia?
- h) Q21 ¿Cuánto le molesta a su anfitrión que usted pueda tener una reacción alérgica?

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔBloque C (1 AÑO)	22	-0.9 ± 12.1	-1.0 (-9.0, 5.0)	-21.0	27.0	0,022
ΔBloque C (2 AÑOS)	21	-10.4 ± 12.7	-10.0 (-13.0, -2.0)	-46.0	13.0	
ΔBloque C (3 AÑOS)	18	-10.3 ± 11.4	-8.0 (-18.0, -3.0)	-30.0	6.0	

Tabla 47. “Riesgo de exposición accidental” comparación por años de tratamiento.

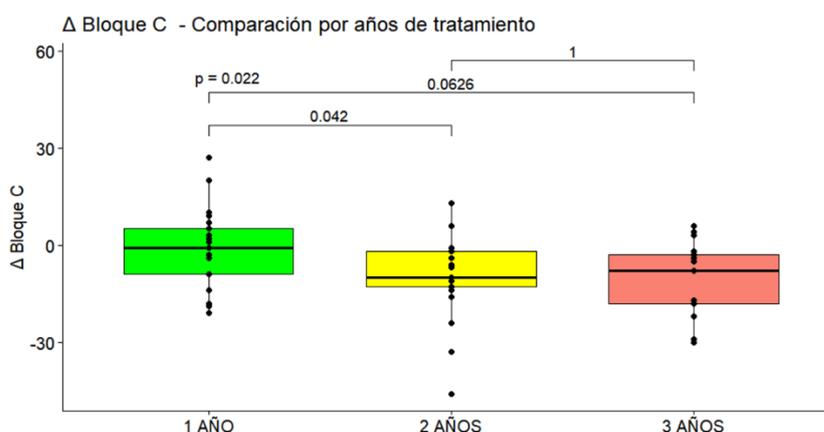


Figura 68. Bloque C. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” comparación por años de tratamiento.



En la figura 68 hemos analizado la variación de la puntuación en el dominio “Riesgo de exposición accidental” mediante la prueba ANOVA entre los tres grupos de tratamiento diferenciando entre un año, dos años y tres años de tratamiento. El resultado es ligeramente significativo con un valor de $p=0.022$.

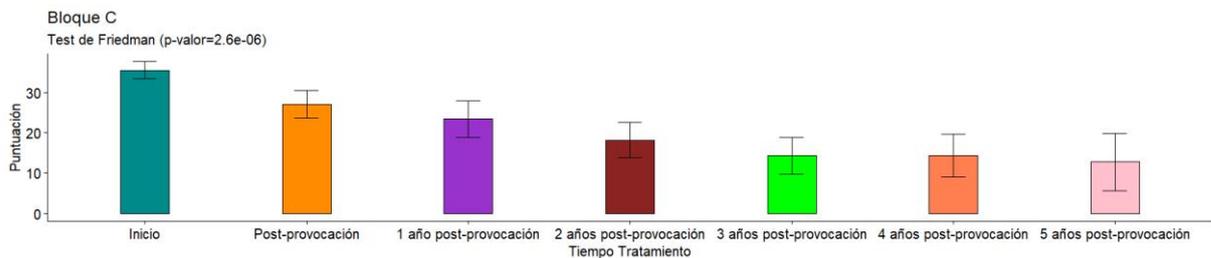


Figura 69. Gráfico de barras. Evolución de la puntuación “riesgo de exposición accidental” a lo largo de los años.

Si unificamos a los pacientes y representamos la puntuación mediante un diagrama de barras se puede observar grosso modo la línea de evolución en el tiempo. La tendencia a lo largo de los años en el dominio “Riesgo de exposición accidental” es al descenso y, si nos fijamos, el descenso más marcado se observa, al igual que en los anteriores dominios, entre la columna Inicio (color turquesa) y la puntuación Post-provocación (columna color naranja).

A continuación, si analizamos la puntuación de la calidad de vida en el dominio “Riesgo de exposición accidental”, al finalizar el tratamiento (Post-provocación) y antes de iniciar el tratamiento (Inicial), el descenso de puntuación más marcado en este dominio es estadísticamente muy significativo, con un valor de $p=0.000083$. Si observamos la siguiente tabla (tabla 48), la puntuación alcanza unos valores mínimos de 2 comparado con un máximo de 48 puntos en la puntuación Post-provocación y un valor mínimo de 13 y máximo de 48 en la obtenida antes del tratamiento (Inicial). Este descenso en la puntuación “Riesgo de exposición accidental” resulta estadísticamente significativa mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	35.4 ± 8.6	36.0 (32.0, 42.0)	13.0	48.0	0,000083
FAQLQ Post-provocación	61	28.5 ± 11.1	29.0 (21.5, 38.0)	2.0	48.0	

Tabla 48. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs Post-provocación

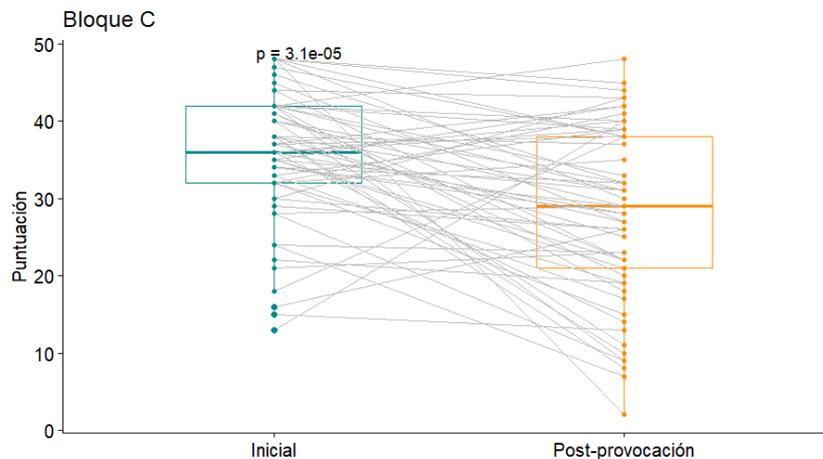


Figura 70. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. Post-provocación

Esta mejoría en la puntuación del dominio “Riesgo de exposición” se observa si comparamos hasta cinco años después de haber suspendido el tratamiento con la puntuación Inicial y se puede plasmar en los siguientes diagramas de cajas. Obtuvimos un valor de:

- $p=0.000015$ al comparar el “Riesgo de exposición accidental” Inicial versus un año Post-provocación;
- $p=0.000014$ al comparar el valor Inicial con dos años Post-provocación,
- $p=0.000043$ al comparar el valor Inicial con tres años Post-provocación;
- $p=0.00035$ al comparar el valor Inicial con el obtenido cuatro años Post-provocación;
- y un valor de $p=0.002$ al comparar el valor Inicial con cinco años Post-provocación. La tendencia es a que la diferencia sea cada vez menos significativa, pero sigue siendo una mejora en la puntuación al alcanzar unos valores menores comparados con los iniciales.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	35.4 ± 8.6	36.0 (32.0, 42.0)	13.0	48.0	0,000015
FAQLQ 1 año post-provocación	33	23.8 ± 12.4	27.0 (15.0, 31.0)	0.0	43.0	

Tabla 45. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs un año Post-provocación

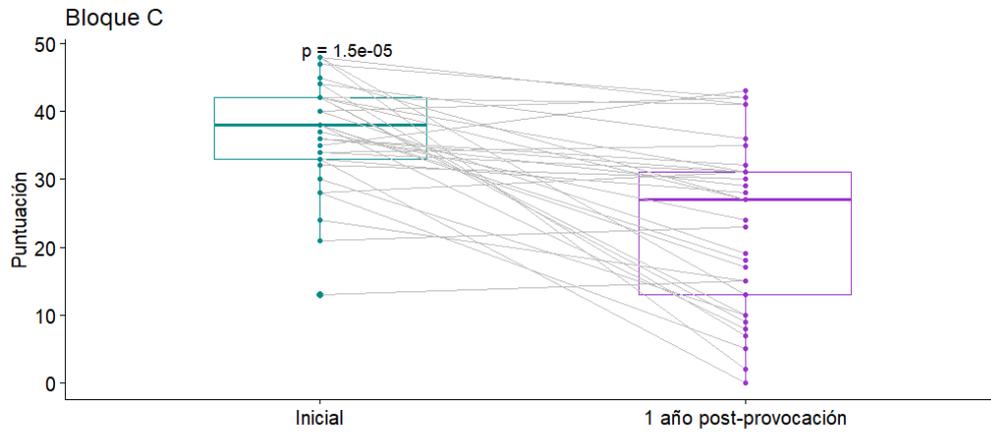


Figura 71. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial versus 1 año Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	35.4 ± 8.6	36.0 (32.0, 42.0)	13.0	48.0	0,000014
FAQLQ 2 años post-provocación	28	18.5 ± 11.7	16.5 (8.0, 28.0)	0.0	42.0	

Tabla 49. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs 2 años Post-provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹

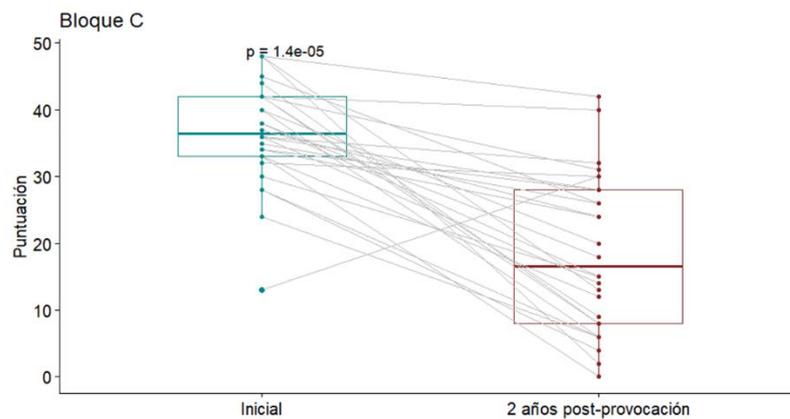


Figura 72. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 2 años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	35.4 ± 8.6	36.0 (32.0, 42.0)	13.0	48.0	0,000043
FAQLQ 3 años post-provocación	23	14.6 ± 10.8	13.0 (6.0, 25.0)	0.0	34.0	

Tabla 50. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 3 años Post-provocación

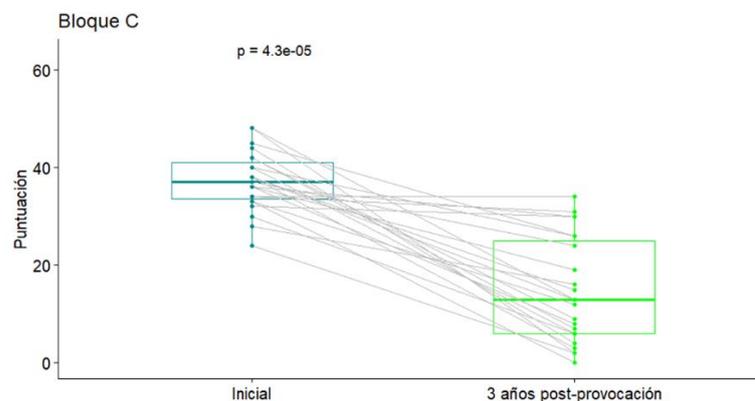


Figura 73. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 3 años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	35.4 ± 8.6	36.0 (32.0, 42.0)	13.0	48.0	0,00035
FAQLQ 4 años post-provocación	19	14.7 ± 11.5	12.0 (7.0, 20.5)	0.0	37.0	

Tabla 51. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 4 años Post-provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹

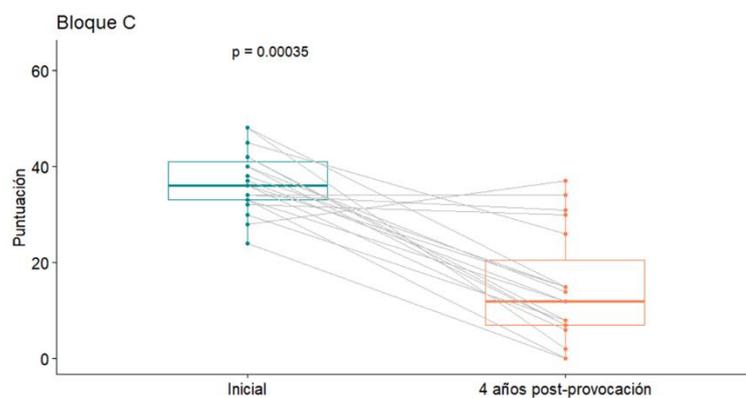


Figura 74. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 4 años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	35.4 ± 8.6	36.0 (32.0, 42.0)	13.0	48.0	0,0021
FAQLQ 5 años post-provocación	14	12.8 ± 12.3	11.0 (2.8, 14.8)	0.0	37.0	

Tabla 52. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 5 años Post-provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹

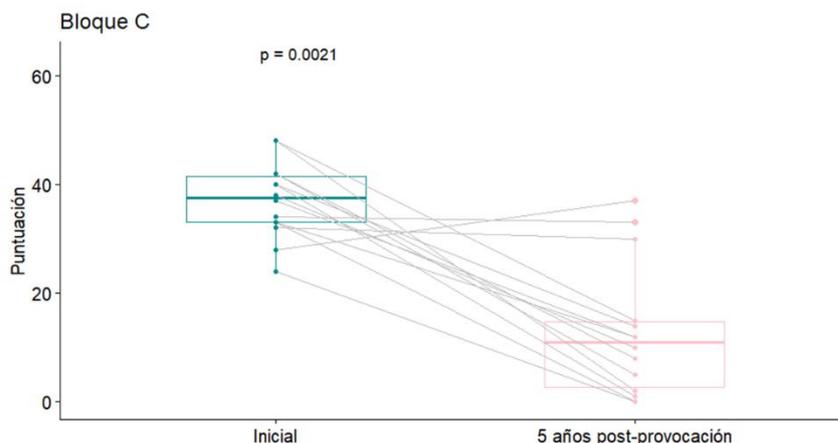


Figura 75. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 5 años Post-provocación

Sin embargo, si se analiza la puntuación del dominio “riesgo de exposición” comparada anualmente con la obtenida en años consecutivos, no se alcanzan valores significativos. Es decir, una vez que los pacientes mejoran con una puntuación mínima de 0 esa mejoría se mantiene a lo largo de los años a pesar de haber suspendido el tratamiento. En la comparación Post-provocación, con un año Post-provocación, se obtuvo un valor de $p=0.28$; dos años vs tres años Post-provocación se obtuvo un valor de $p=0.44$; tres años vs cuatro años Post-provocación se obtuvo un valor de $p=0.5$ y cuatro años con cinco años Post-provocación se obtuvo un valor de $p=0.27$. Ver figura 76.



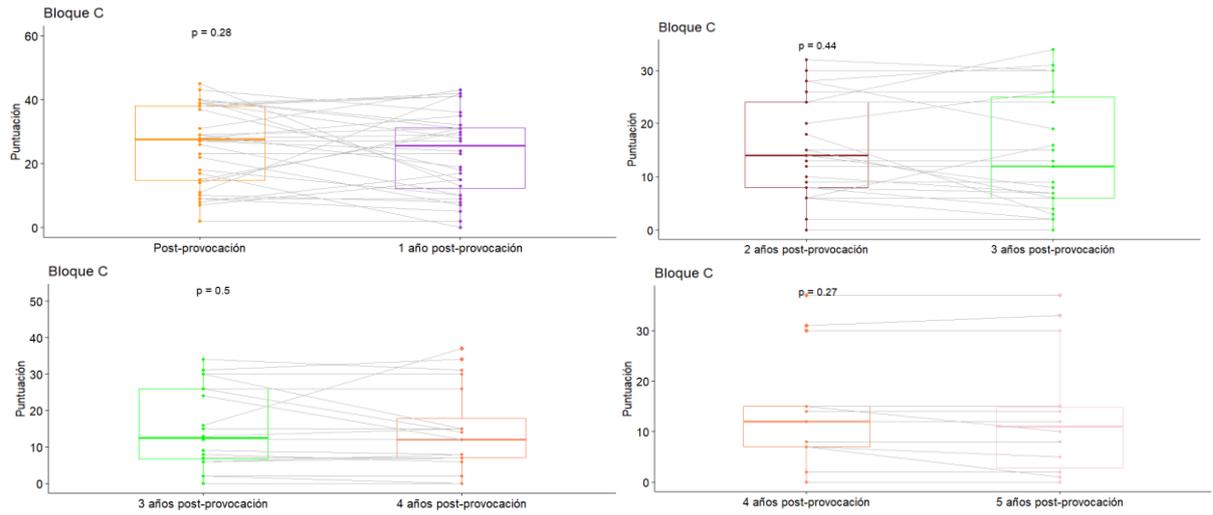


Figura 76. "Riesgo de exposición accidental" comparaciones anuales consecutivas



“Riesgo de exposición accidental” CASOS vs. CONTROLES.

En la siguiente tabla se puede observar cómo la comparativa del dominio “riesgo de exposición” del grupo activo versus grupo control no consigue alcanzar diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de t de Student¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔFAQLQ (CASOS)	61	-7.0 ± 12.7	-5.0 (-14.0, 0.0)	-46.0	27.0	0,085
ΔFAQLQ (CONTROLES)	14	0.6 ± 14.4	0.0 (-3.5, 3.8)	-34.0	27.0	

Tabla 53.” Riesgo de exposición accidental” casos versus controles.

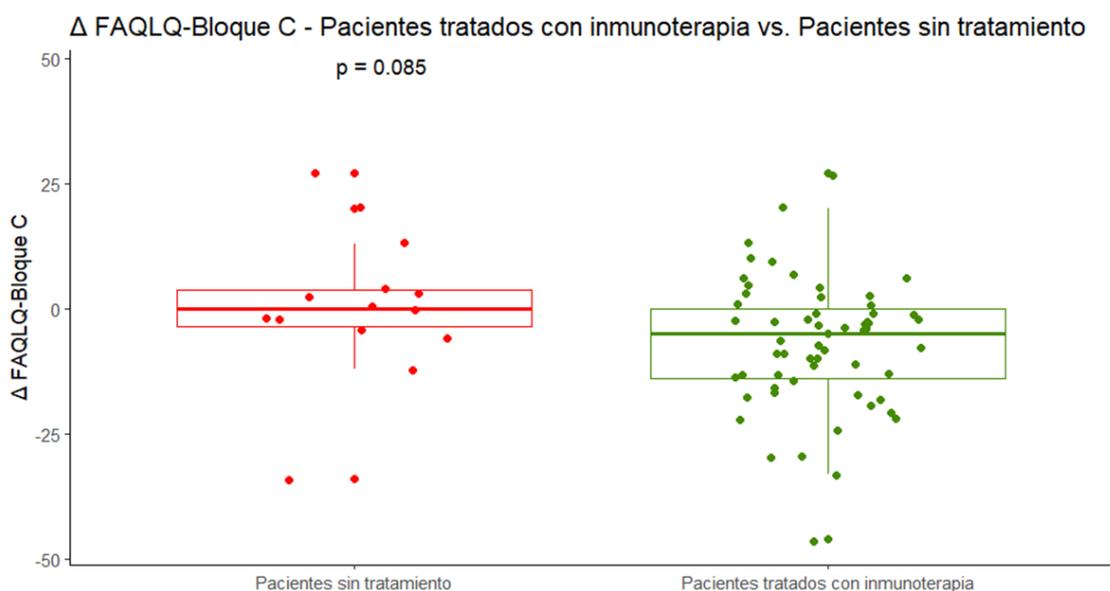


Figura 77. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” CASOS vs CONTROLES





CALIDAD DE VIDA

- ***BLOQUE D: Salud relacionada con la alergia a alimentos***



6.2.1.4. Bloque D. Salud relacionada con la alergia alimentaria. Análisis estadístico.

En el bloque D pasamos a analizar el dominio relacionado con la “Salud relacionada con la alergia alimentaria” (en inglés *Food Allergy Related Health*). Este dominio comprende tres ítems, que son las preguntas 19, 22 y 23 del cuestionario FAQLQ. La puntuación mínima para este grupo sería de cero y la máxima de 18. Las preguntas son las siguientes.

- a) Q19 ¿Cuánto le molesta no saber exactamente a qué alimento es alérgico?
- b) Q22 ¿Cuánto le preocupa su salud?
- c) Q23 ¿Cuánto le preocupa que las reacciones alérgicas a los alimentos sean cada vez más graves?

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔBloque D (1 AÑO)	22	-0.8 ± 3.4	0.0 (-2.0, 1.0)	-10.0	5.0	0,013
ΔBloque D (2 AÑOS)	21	-5.0 ± 5.2	-4.0 (-8.0, -1.0)	-16.0	1.0	
ΔBloque D (3 AÑOS)	18	-4.4 ± 5.2	-3.0 (-10.0, 0.0)	-15.0	3.0	

Tabla 54. “Salud relacionada con alergia a alimentos”. Comparación por años de tratamiento.

prueba Kruskal Wallis¹

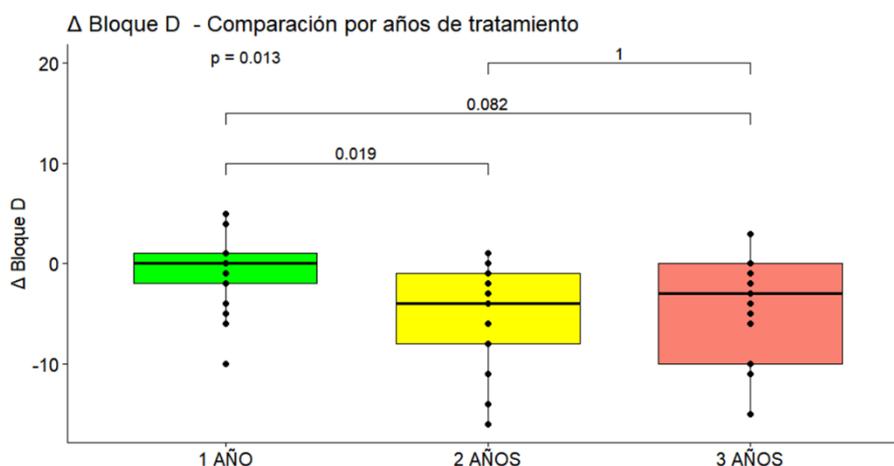


Figura 78. Bloque D. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Comparación por años de tratamiento



En el análisis de la variabilidad comparada por años de tratamiento obtuvimos un resultado significativo para el dominio “salud relacionada con la alergia alimentaria”, con un valor de $p=0.013$ obtenida mediante la prueba Kruskal Wallis¹ (ver tabla 54). Tal y como se observa en el diagrama de cajas, para los pacientes que recibieron tres años de inmunoterapia (caja roja ver figura 78) esta variabilidad era mayor. Como se puede observar en la tabla 54, la mediana del tercer grupo, color rojo (3 años), alcanza un valor mínimo de -10 en el primer cuartil (Q1) y 0 en el tercer cuartil (Q3).

Si agrupamos a los pacientes y observamos la evolución del dominio a lo largo de los años, la puntuación desciende significativamente con respecto a la puntuación inicial; pero, al igual que en el resto de los dominios, no es significativamente menor si la comparamos con sus años consecutivos. Podemos observar en el siguiente gráfico de barras el descenso de la puntuación en el dominio “salud relacionada con alergia a alimentos” a lo largo de los años.

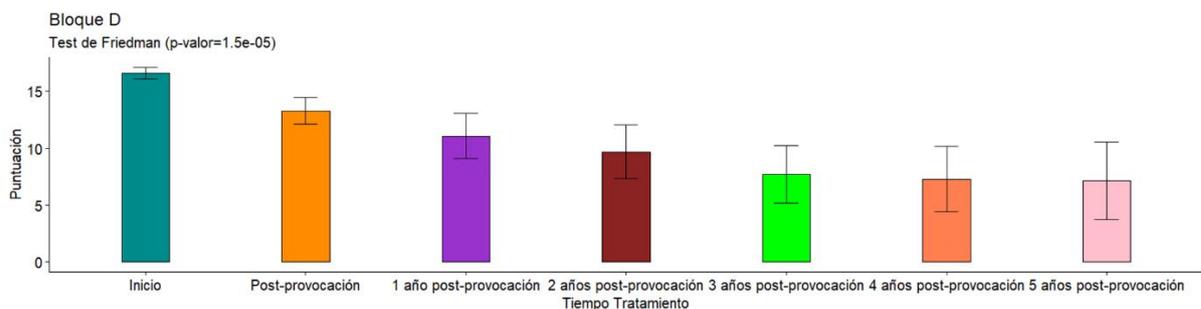


Figura 79. Gráfico de barras. “Salud relacionada con la alergia alimentaria”. Evolución a lo largo de los años.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	16.6 ± 2.0	17.0 (16.0, 18.0)	10.0	18.0	0,0000076
FAQLQ Post-provocación	61	13.3 ± 4.5	14.0 (12.0, 17.0)	2.0	18.0	

Tabla 55. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial versus Post-provocación

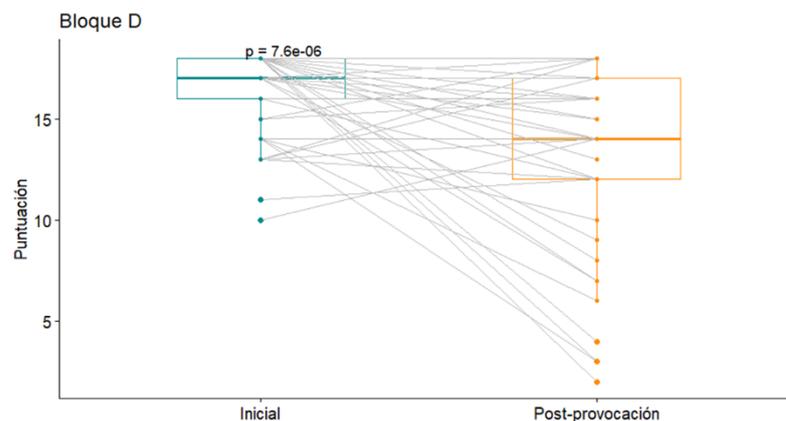


Figura 80. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial vs. Post-provocación

El valor de la puntuación Inicial comparado con la obtenida seis meses tras la provocación es estadísticamente menor con un valor de p significativo $p=0.0000076$ mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Es decir, la puntuación desciende y la calidad de vida mejora. Este descenso en la puntuación se mantiene a lo largo de los años a pesar de haber suspendido el tratamiento y es estadísticamente significativo comparado un año Post-provocación con la puntuación Inicial con un valor de $p=0.0000086$.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	16.6 ± 2.0	17.0 (16.0, 18.0)	10.0	18.0	0,0000086
FAQLQ 1 año post-provocación	33	11.1 ± 5.6	12.0 (6.0, 16.0)	0.0	18.0	

Tabla 56. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial vs. un año Post-provocación

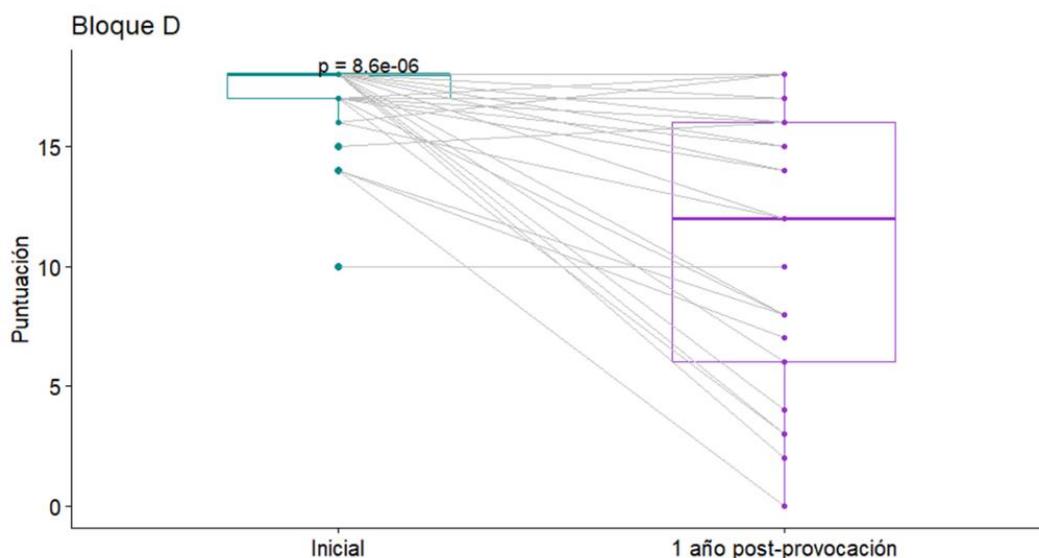


Figura 81. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial vs. 1 año Post-provocación

Si comparamos la puntuación Inicial del dominio “salud relacionada con la alergia alimentaria” con la obtenida dos años Post-provocación obtenemos un descenso claramente significativo con valor de $p=0.000013$. Los pacientes llegan a puntuar un valor mínimo de cero. En el primer cuartil 4, tercer cuartil 15 (dos años Post-provocación) y con un valor en la mediana de 17, primer cuartil 16 y tercer cuartil 18 (Inicial).



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	16.6 ± 2.0	17.0 (16.0, 18.0)	10.0	18.0	0,000013
FAQLQ 2 años post-provocación	28	9.7 ± 6.1	11.0 (4.0, 15.0)	0.0	18.0	

Tabla 57. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 2 años Post-provocación

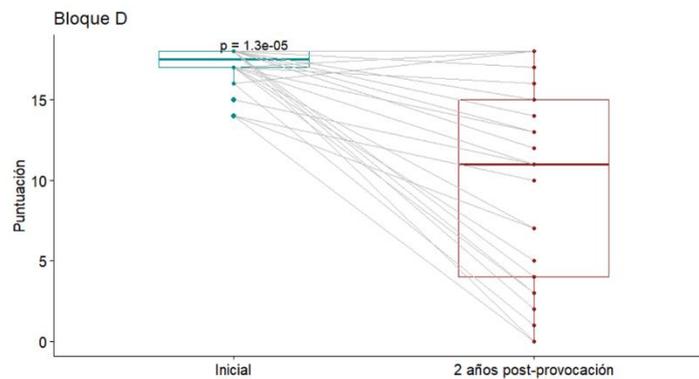


Figura 82. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 2 años Post-provocación

Tres años después de haber suspendido el tratamiento, el descenso en la puntuación del dominio “Salud relacionada con alergia a alimentos” comparado con la Inicial es más patente. El valor medio es de 7.7 ± 5.8 y la mediana cae hasta 6 (primer cuartil 2.5, tercer cuartil 13). El valor de p es estadísticamente significativo para esta comparación, $p=0.000078$.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	16.6 ± 2.0	17.0 (16.0, 18.0)	10.0	18.0	0,000078
FAQLQ 3 años post-provocación	23	7.7 ± 5.8	6.0 (2.5, 13.0)	0.0	18.0	

Tabla 58. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 3 años Post-provocación

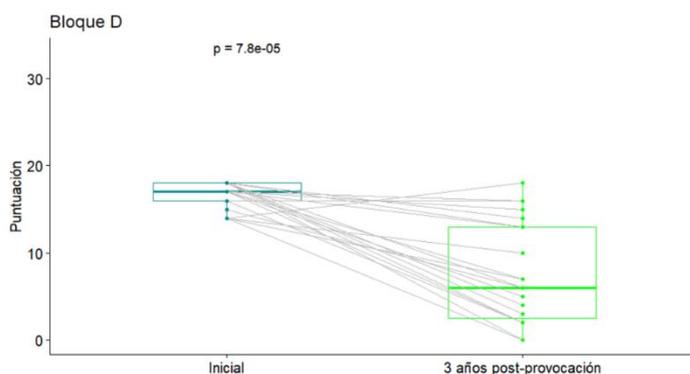


Figura 83. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 3 años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	16.6 ± 2.0	17.0 (16.0, 18.0)	10.0	18.0	0,00035
FAQLQ 4 años post-provocación	19	7.3 ± 6.0	6.0 (2.5, 11.5)	0.0	18.0	

Tabla 59. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 4 años Post-provocación

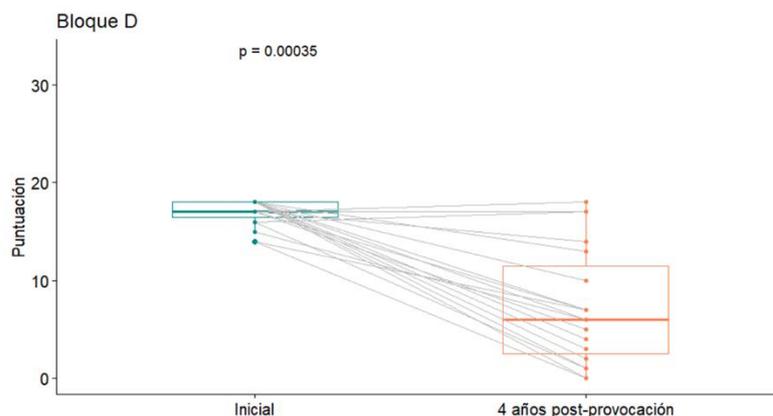


Figura 84. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 4 años Post-provocación

Incluso tras cuatro y cinco años de la suspensión del tratamiento la puntuación comparada con la Inicial sigue cayendo con un valor de p estadísticamente significativo para el dominio “salud relacionada con alergia a alimentos” p=0.00035 (cuatro años) y p=0.002 (cinco años).

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
FAQLQ inicial	61	16.6 ± 2.0	17.0 (16.0, 18.0)	10.0	18.0	0,002
FAQLQ 5 años post-provocación	14	7.1 ± 5.9	7.0 (2.5, 9.5)	0.0	18.0	

Tabla 60. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 5 años Post-provocación

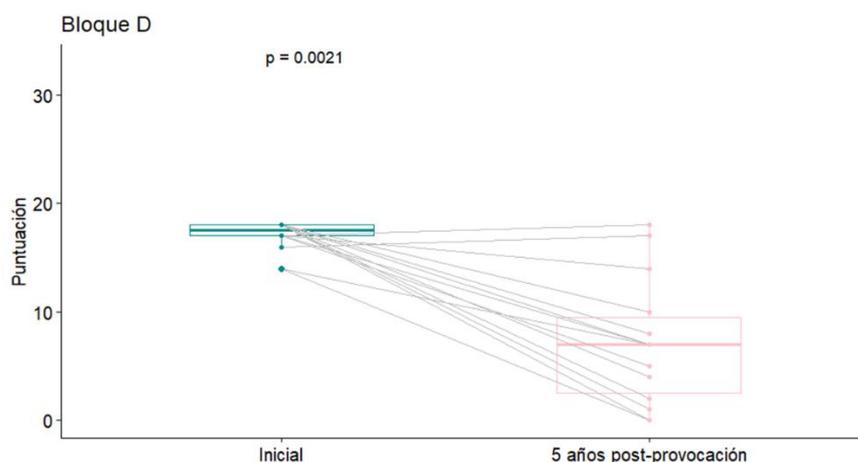


Figura 85. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 5 años Post-provocación



Sin embargo, si comparamos la puntuación anualmente con su año consecutivo, este descenso en el dominio “salud relacionada con alergia a alimentos” no es estadísticamente significativo, al igual que ocurre con los anteriores dominios. A pesar de esto, se observa en el gráfico de barras (figura 79) la tendencia al descenso en la puntuación a lo largo de los años.

En los siguientes gráficos (ver figura 86) se puede observar la comparativa anual consecutiva de la puntuación en el dominio “salud relacionada con alergia a alimentos”.

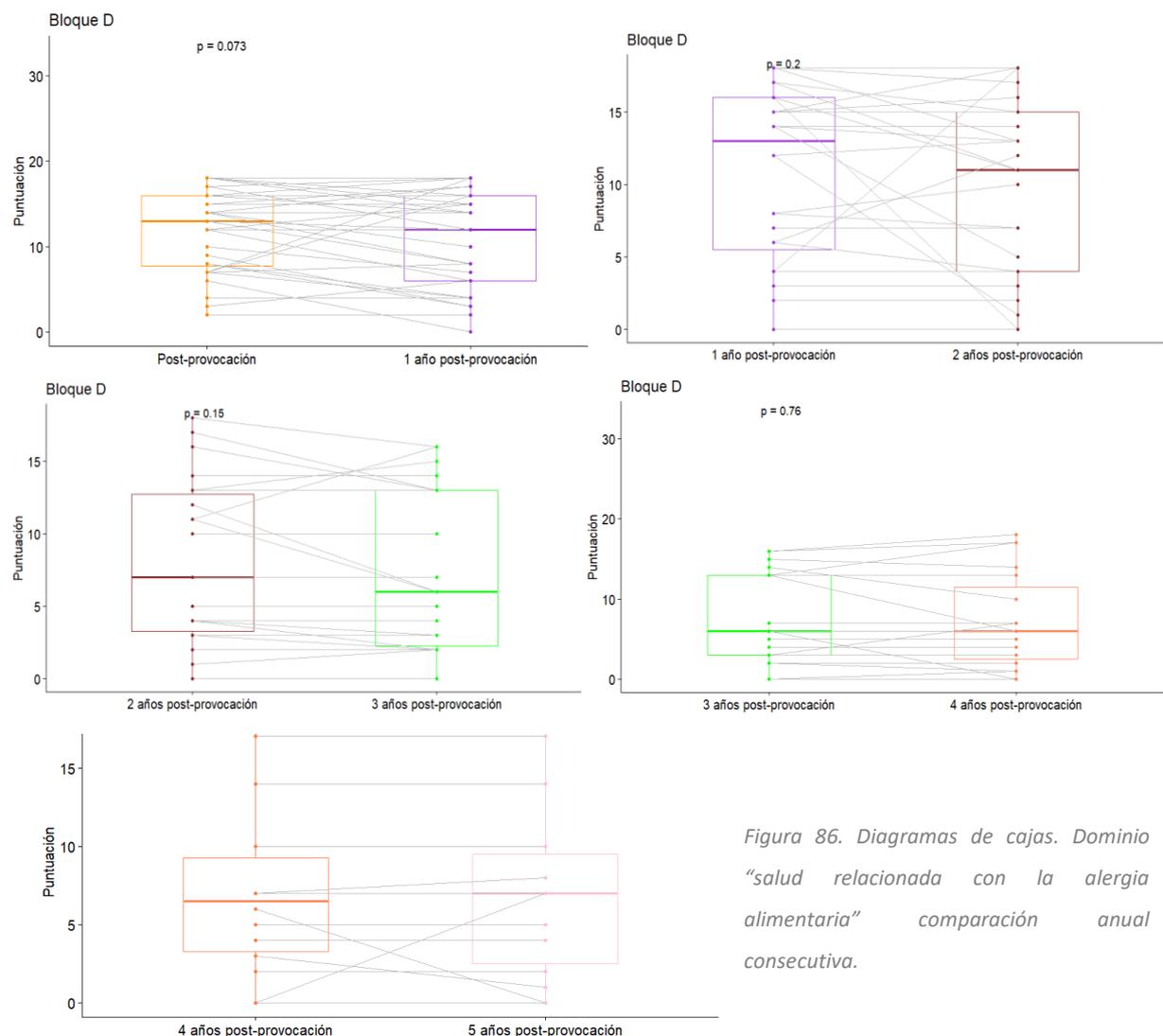


Figura 86. Diagramas de cajas. Dominio “salud relacionada con la alergia alimentaria” comparación anual consecutiva.



Comparación Salud relacionada con la alergia alimentaria CASOS versus CONTROLES.

La variación de la puntuación en el dominio “salud relacionada con la alergia alimentaria” que experimenta el grupo activo si la comparamos con los controles obtenemos un valor de p estadísticamente significativo $p=0.012$ mediante la prueba U de Mann Whitney.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔFAQLQ (CASOS)	61	-3.3 ± 4.9	-2.0 (-6.0, 0.0)	-16.0	5.0	0,012
ΔFAQLQ (CONTROLES)	14	0.5 ± 5.8	0.0 (0.0, 1.8)	-10.0	11.0	

Tabla. 61. Salud relacionada con la alergia alimentaria CASOS vs. CONTROLES.

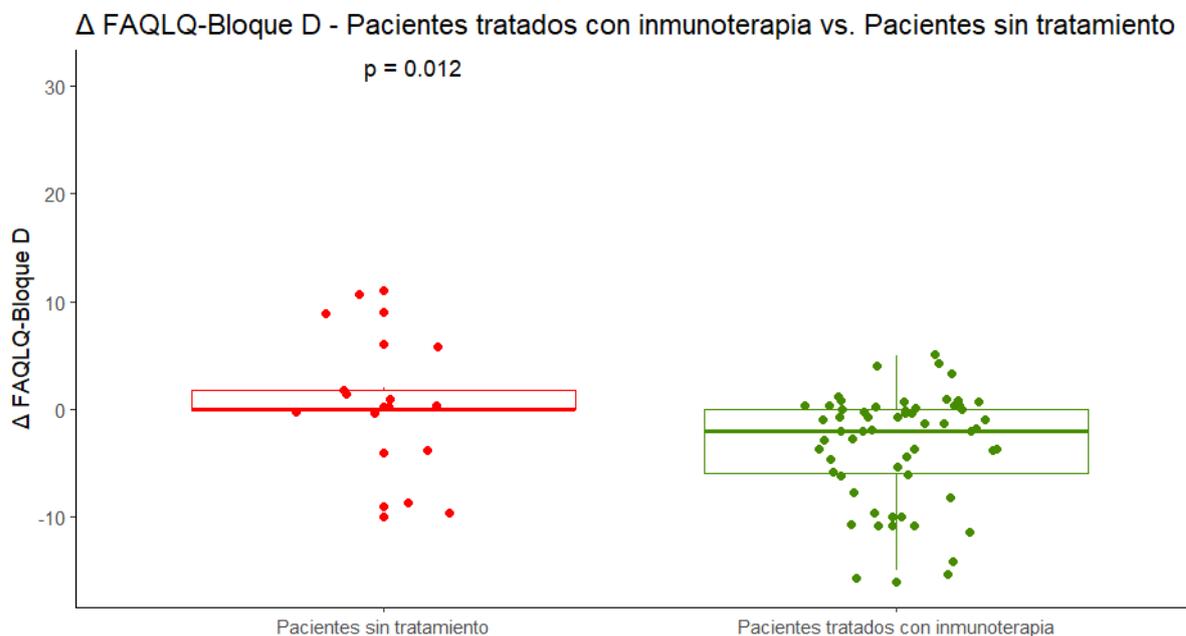


Figura 87. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” CASOS vs. CONTROLES





LABORATORIO

- *IgE Pru p3*



6.2.1. Variables secundarias. Análisis de laboratorio.

6.2.1.1. IgE específica a Pru p 3. Análisis estadístico.

En cuanto al análisis del valor de la IgE específica a Pru p 3 antes y después del tratamiento con inmunoterapia, observamos que es estadísticamente significativo comparado con el grupo control con un valor de $p=0.043$ mediante un análisis estadístico con la prueba de U de Mann-Whitney.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgE Pru p3 (CASOS)	61	-0.30 ± 13.2	-0.80 (-3.50, 2.31)	-35.9	66.7	0,043
ΔIgE Pru p3 (CONTROLES)	14	5.57 ± 18.28	2.24 (-0.90, 4.73)	-27.2	54.4	

Tabla 62. IgE específica a Pru p 3 CASOS vs CONTROLES

¹Prueba U de Mann-Whitney

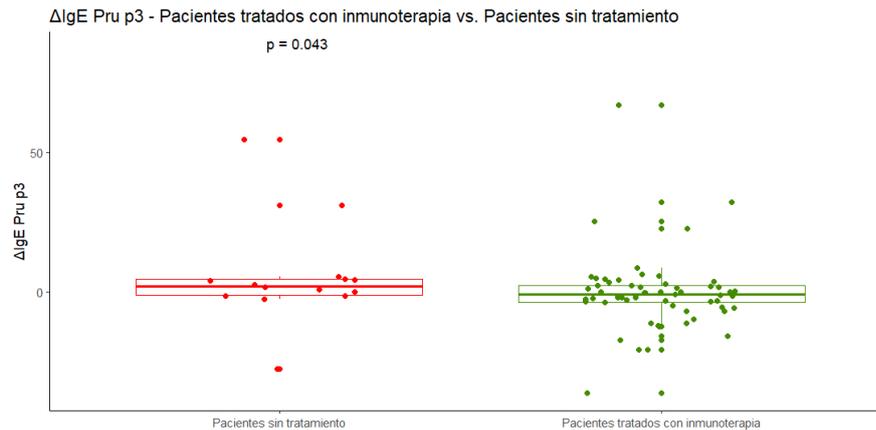


Figura 88. Diagrama de cajas. Análisis de la variabilidad de la IgE específica a Pru p 3 CASOS vs CONTROLES



Si analizamos la variación de la IgE específica a Pru p 3 entre los pacientes del grupo de intervención que han recibido un año, dos años y tres años de inmunoterapia, antes y después de haber recibido el tratamiento, la variabilidad de la IgE específica a Pru p 3 no es estadísticamente significativa entre grupos. El análisis se ha llevado a cabo mediante la prueba *de Kruskal Wallis* con un valor de $p=0.811$ (ver tabla 63). Esto nos permite unificar a los tres grupos de aquí en adelante y refuerza nuestro objetivo específico frente a la pregunta ¿es suficiente un año de tratamiento con SLIT-melocotón®?

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgE Pru p3 (1 AÑO)	22	-1.2 ± 6.6	-0.04 (-2.9, 2.0)	-20.4	8.6	0,811
ΔIgE Pru p3 (2 AÑOS)	21	0.5 ± 20.2	-1.3 (-10.9, 3.8)	-35.9	66.7	
ΔIgE Pru p3 (3 AÑOS)	18	-0.1 ± 9.1	-1.3 (-3.3, 0.03)	-12.2	32.0	

Tabla 63. Análisis de la variabilidad intergrupar de la IgE específica a Pru p 3

Prueba de Kruskal Wallis¹

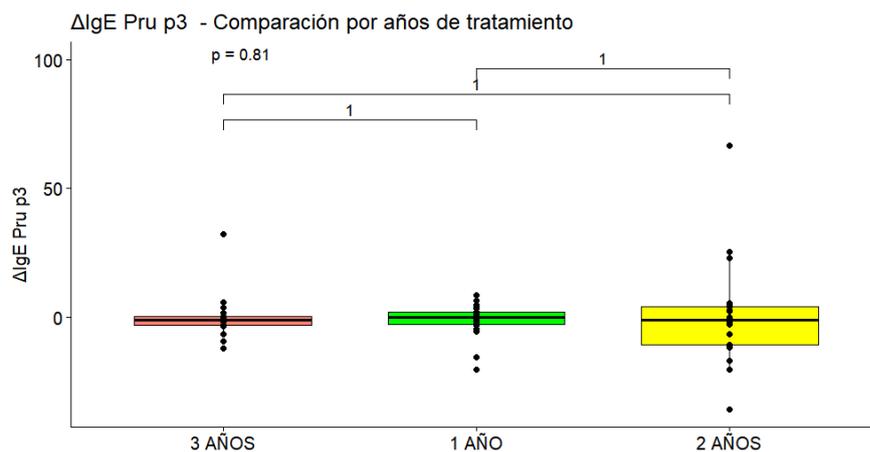


Figura 89. IgE a Pru p 3 Comparación por años de tratamiento

Es interesante observar la evolución de los niveles de IgE específica a Pru p 3 en los pacientes del grupo activo a lo largo de los años. Véase el siguiente gráfico de barras (figura 90). Grosso modo podemos observar que la caída más significativa de la IgE específica a Pru p 3 es a los dos años Post-provocación (columna granate).



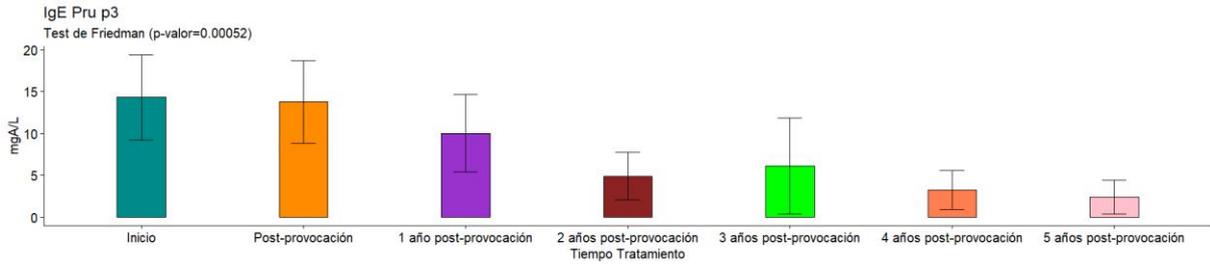


Figura 90. Gráfico de barras. Evolución IgE Pru p 3 a lo largo de los años.

(Las barras de error se corresponden al intervalo de confianza del 95% de la media)

Los valores de la IgE específica a Pru p 3 Inicial comparado con los obtenidos Post-provoción no descienden de forma significativa, con un valor de $p=0.134$ obtenido mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 inicial	61	14.5 ± 20.7	7.9 (3.8, 14.2)	0.2	100.0	0,22
IgE Pru p3 Post-provoción	61	14.2 ± 20.0	6.5 (2.7, 12.9)	0.1	79.6	

Tabla 64. Valores de IgE específica a Pru p 3 Inicial versus la obtenida Post-provoción.

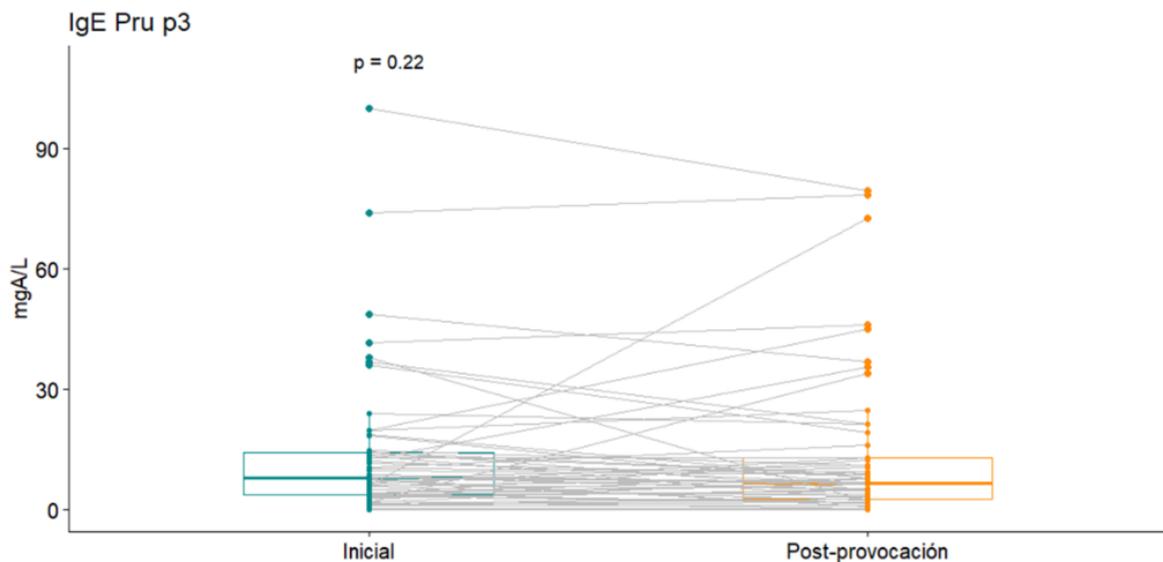


Figura 91. Diagrama de cajas. Comparación de la IgE Pru p 3 Inicial vs. Post-provoción



Los niveles de la IgE específica a Pru p 3 Inicial disminuyen en comparación con los niveles medidos un año después de la provocación, aunque la diferencia no alcanza significancia estadística ($p=0.1$), según la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 inicial	61	14.5 ± 20.7	7.9 (3.8, 14.2)	0.2	100.0	0,100
IgE Pru p3 1 año post-provocación	37	10.3 ± 14.1	5.1 (1.4, 10.5)	0.04	62.6	

Tabla 65. Valores de IgE Pru p 3 Inicial versus un año Post-provocación

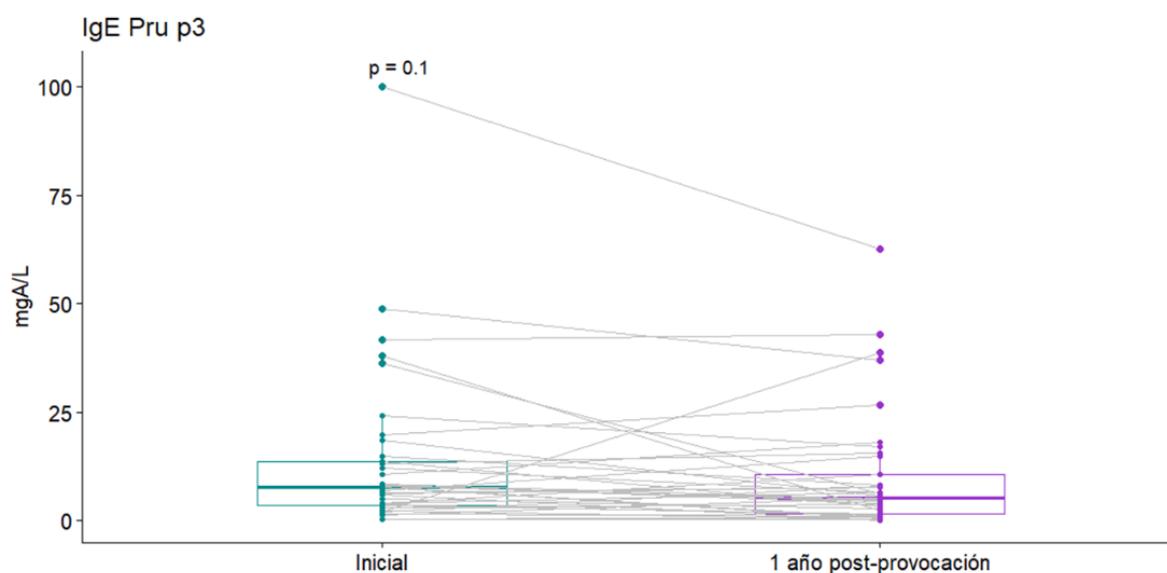


Figura 92. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. un año Post-provocación

El descenso más marcado de los valores de IgE específica a Pru p 3 se obtienen dos años Post-provocación. Si los comparamos con los valores iniciales obtenemos un valor de $p=0.00011$ mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 inicial	61	14.5 ± 20.7	7.9 (3.8, 14.2)	0.2	100.0	0,00011
IgE Pru p3 2 años post-provocación	27	4.9 ± 7.4	3.1 (1.0, 5.0)	0.01	37.0	

Tabla 66. Niveles de IgE Pru p 3 Inicial vs. dos años Post-provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹

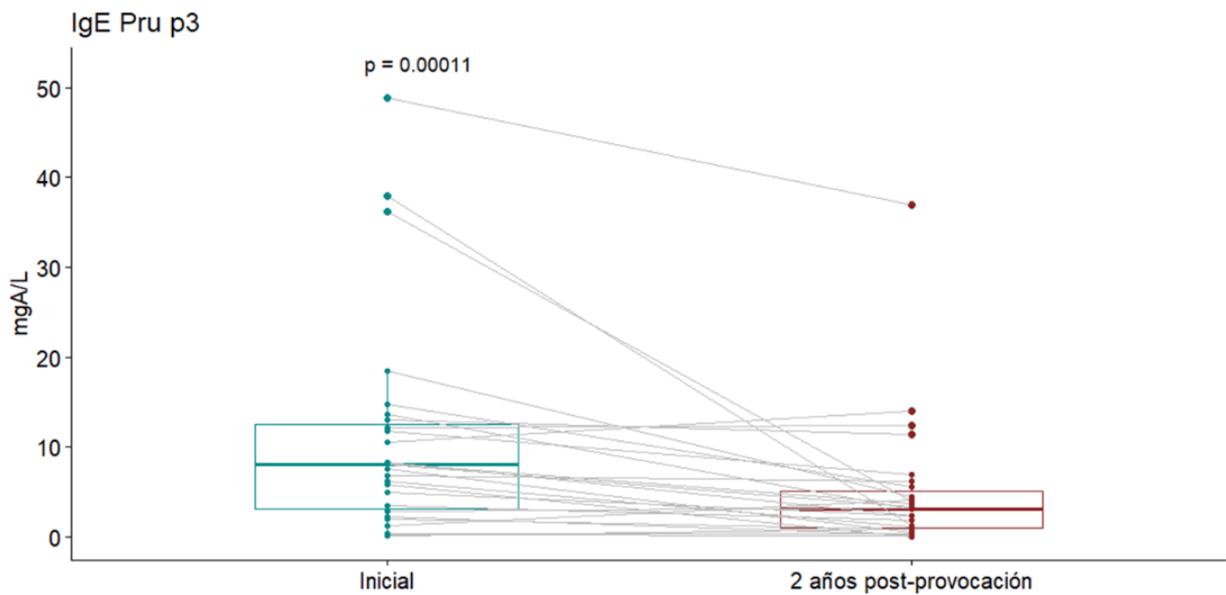


Figura 93. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. dos años Post-provocación

Si seguimos analizando los niveles de IgE a Pru p 3 tres años, cuatro años y cinco años tras haber superado la provocación con los valores iniciales de IgE a Pru p 3, el descenso es significativo con un valor de $p=0.0014$; 0.0046 y 0.0052 respectivamente, obtenido mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Esto se puede observar representado en las siguientes tablas (ver tablas 67, 68 y 69).



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 inicial	61	14.5 ± 20.7	7.9 (3.8, 14.2)	0.2	100.0	0,0014
IgE Pru p3 3 años post-provocación	19	6.1 ± 11.2	2.2 (1.0, 6.4)	0.04	48.6	

Tabla 67. IgE Pru p 3 Inicial vs. tres años Post-provocación

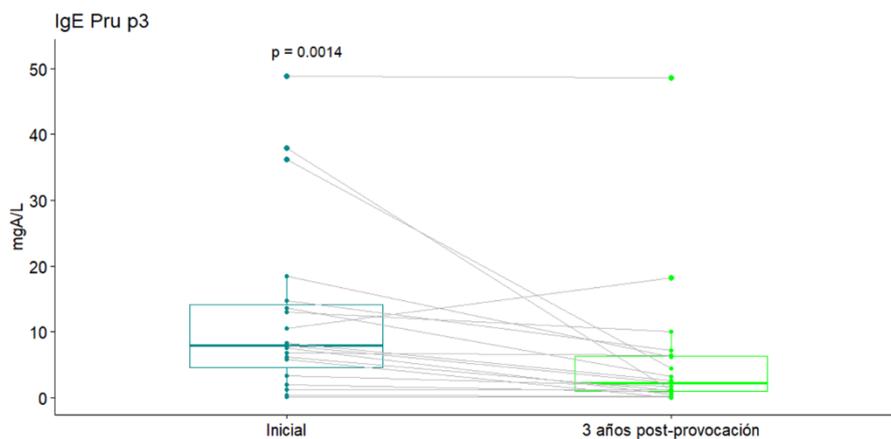


Figura 94. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. tres años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 inicial	61	14.5 ± 20.7	7.9 (3.8, 14.2)	0.2	100.0	0,0046
IgE Pru p3 4 años post-provocación	13	3.3 ± 3.9	2.2 (0.8, 3.7)	0.03	14.0	

Tabla 68. IgE Pru p 3 Inicial vs. cuatro años Post-provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹

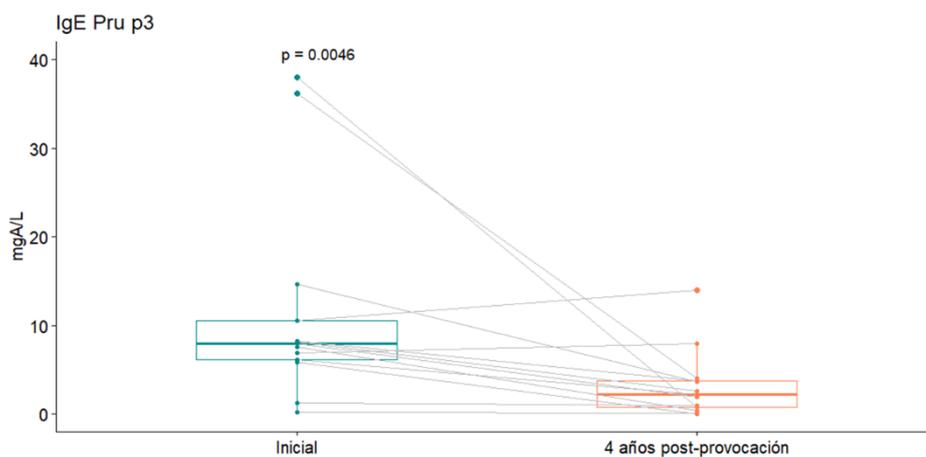


Figura 95. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. cuatro años Post-provocación.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 inicial	61	14.5 ± 20.7	7.9 (3.8, 14.2)	0.2	100.0	0,0052
IgE Pru p3 5 años post-provocación	14	2.4 ± 3.5	1.1 (0.2, 2.0)	0.05	12.0	

Tabla 69. IgE Pru p 3 Inicial vs. cinco años Post-provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹

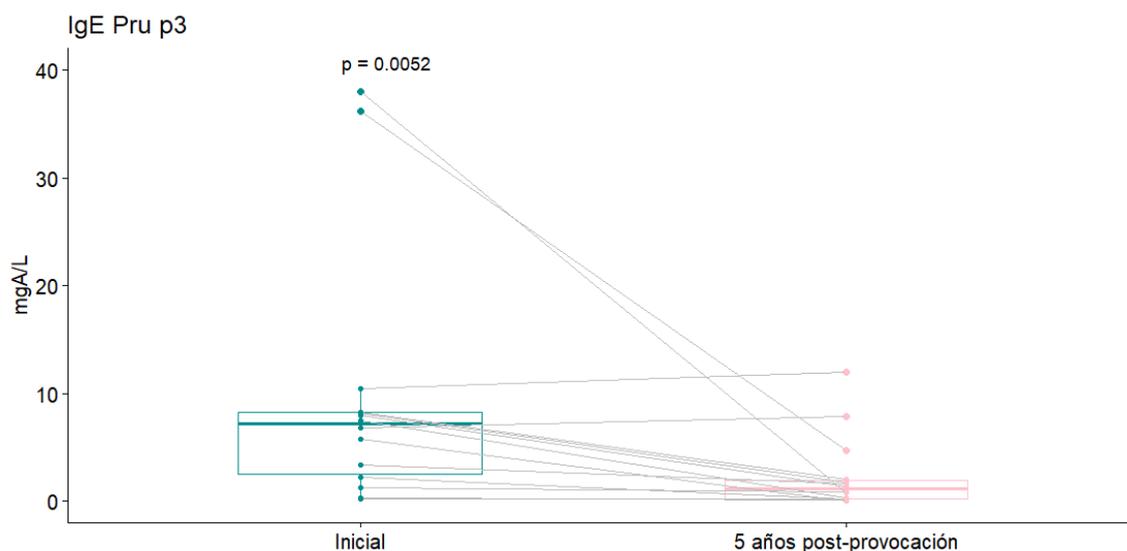


Figura 96. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. cinco años Post-provocación.

El descenso más marcado de la IgE a Pru p 3 se obtiene después de dos años Post-provocación (ver Tabla 66), tanto si se compara con el valor Inicial como con el año previo. La p alcanza relevancia estadísticamente significativa con un valor de $p=0.008$ al comparar un año con dos años Post-provocación (ver tabla 70). Al tratarse de valores que no tienen una distribución normal lo hemos calculado con la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Sin embargo, el descenso de la IgE específica a Pru p 3 no es estadísticamente significativo si se comparan en años consecutivos, a los dos años versus tres años ($p=0.478$), tres años con cuatro años ($p=0.47$) y cuatro años con cinco años (0.24) tras haber suspendido el tratamiento.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 1 año post-provocación	38	10.0 ± 14.0	4.9 (1.4, 9.9)	0.04	62.6	0,008
IgE Pru p3 2 años post-provocación	28	4.9 ± 7.3	2.7 (1.0, 5.7)	0.01	37.0	

Tabla 70. IgE Pru p 3 un año vs. dos años Post-provocación

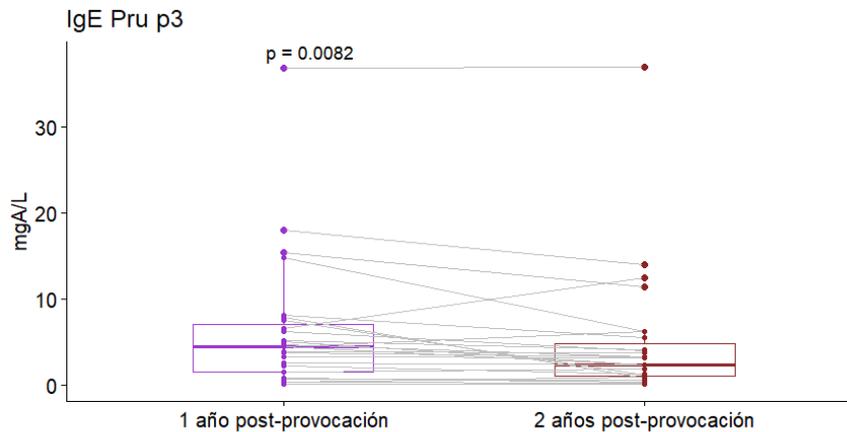


Figura 97. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 un año vs. dos años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 2 años post-provocación	28	4.9 ± 7.3	2.7 (1.0, 5.7)	0.01	37.0	0,478
IgE Pru p3 3 años post-provocación	18	6.1 ± 11.5	2.0 (0.9, 6.0)	0.04	48.6	

Tabla 71. IgE específica a Pru p 3 dos años vs. tres años Post provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 3 años post-provocación	18	6.1 ± 11.5	2.0 (0.9, 6.0)	0.04	48.6	0,470
IgE Pru p3 4 años post-provocación	13	3.3 ± 3.9	2.2 (0.8, 3.7)	0.03	14.0	

Tabla 72. IgE específica a Pru p 3 tres años vs. cuatro años Post provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Pru p3 4 años post-provocación	13	3.3 ± 3.9	2.2 (0.8, 3.7)	0.03	14.0	0,240
IgE Pru p3 5 años post-provocación	14	2.4 ± 3.5	1.1 (0.2, 2.0)	0.05	12.0	

Tabla 73. IgE específica a Pru p 3 cuatro vs. cinco años Post provocación

Prueba de rango con signo de Wilcoxon¹



Así pues, podríamos decir que a partir del tercer año inclusive, las cifras de IgE específica a Pru p 3 tienden al descenso, se estabilizan, aunque no llegan a descender significativamente comparado con su año consecutivo. (Ver figura 98).

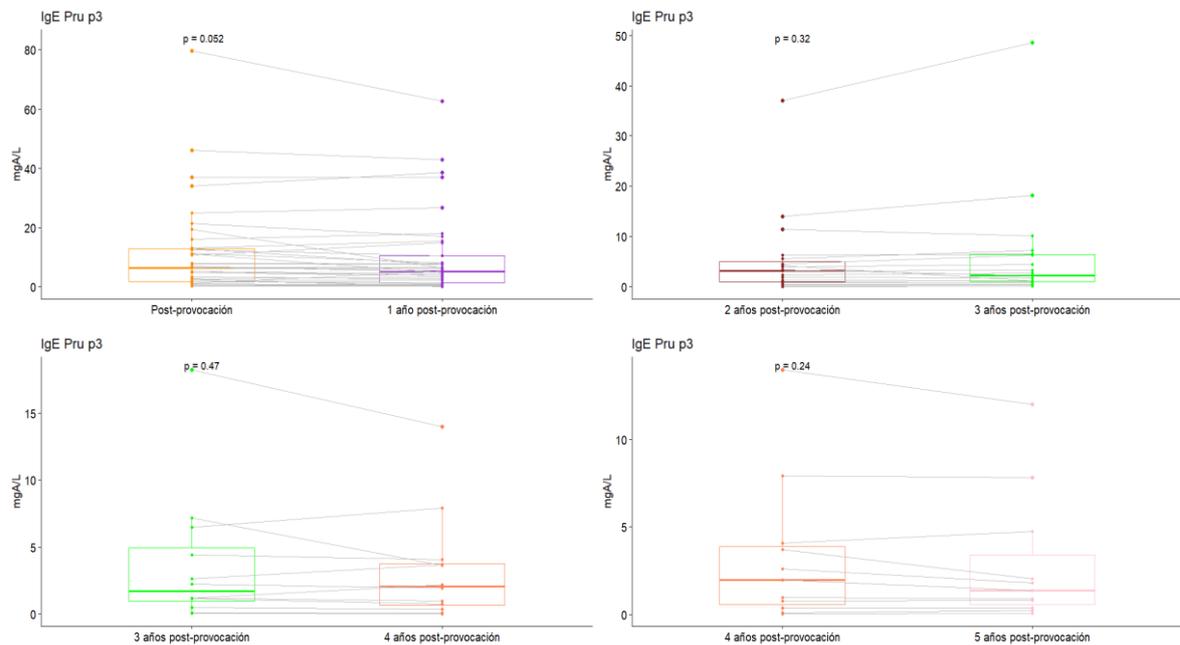


Figura 98. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 comparación consecutiva entre años

Como conclusión, podemos observar que el descenso más marcado de la IgE específica a Pru p 3 comparado con la Inicial **es a los dos años** después de haber tolerado la prueba de provocación oral con zumo de melocotón (ver figura 93).





LABORATORIO

- *IgG4 Pru p 3*



6.2.1.2. IgG4 frente a Pru p 3. Análisis estadístico.

Si analizamos la variabilidad de la IgG4 dentro de los grupos que han sido tratados con inmunoterapia observamos, mediante la prueba de *Kruskal Wallis*, que no existen diferencias estadísticamente significativas. Esto nos permite unificar a los tres grupos de pacientes activos y analizarlos conjuntamente, lo que refuerza uno de nuestros objetivos específicos: un año de tratamiento sería suficiente para tolerar la prueba de exposición oral con zumo de melocotón.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgG4 Pru p3 (1 AÑO)	22	0.5 ± 1.0	0.2 (-0.06, 0.7)	-1.3	3.2	0,498
ΔIgG4 Pru p3 (2 AÑOS)	21	1.8 ± 4.5	1.0 (0.03, 1.3)	-1.1	20.7	
ΔIgG4 Pru p3 (3 AÑOS)	18	1.2 ± 1.8	0.4 (0.1, 2.0)	-0.7	5.9	

Tabla 74. Valores de la IgG4 a Pru p 3 entre grupos de tratamiento

Prueba de Kruskal Wallis¹

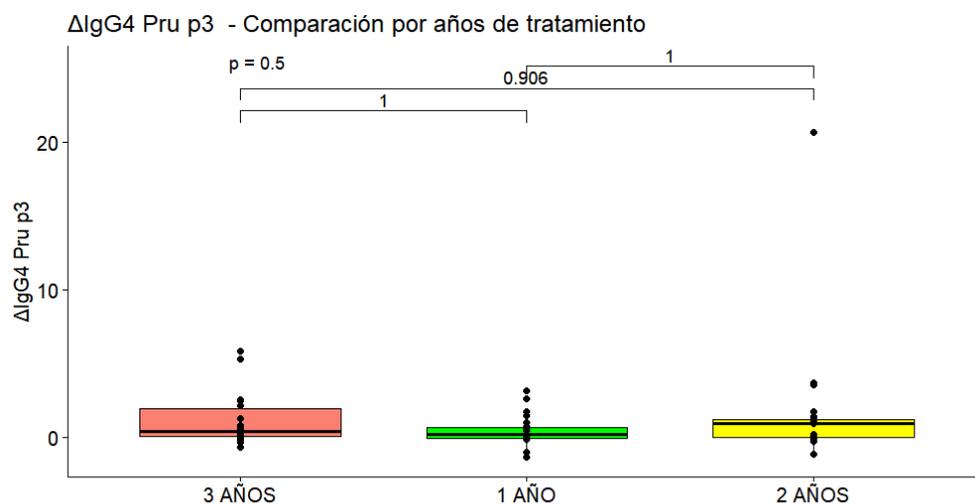


Figura 99. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 entre grupos de tratamiento



Es interesante observar cómo evolucionan los parámetros de IgG4 a Pru p 3 a lo largo de los años. En el siguiente gráfico de barras podemos ver cómo el aumento de esta inmunoglobulina G4 específica frente a Pru p 3 alcanza su mayor aumento al año de haber superado la provocación. Grosso modo, en este gráfico, se puede observar cómo los niveles de IgG4 a Pru p 3 evolucionan a lo largo de los años. Ascienden de forma significativa en la Post-provocación y alcanza su máximo al año de la Post-provocación. El ascenso es bifásico con un pico máximo al año y otro pico significativo a los tres años Post-provocación.

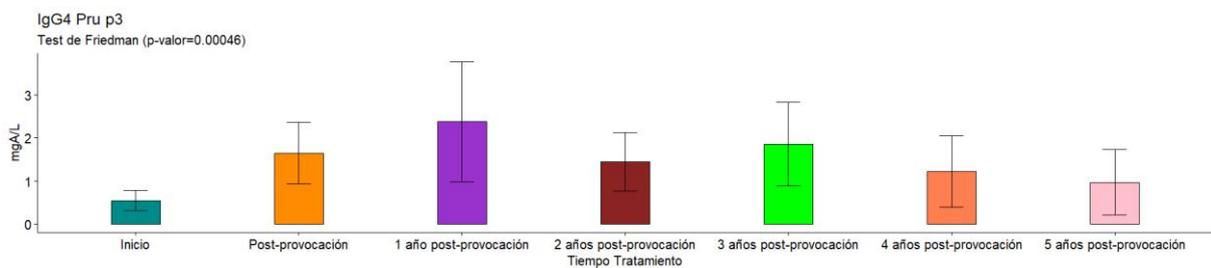


Figura 100. Gráfico de barras. Evolución de la IgG4 a Pru p 3 a lo largo de los años

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	61	0.53 ± 0.92	0.18 (0.03, 0.44)	0.01	4.60	0.000026
IgG4 Pru p3 Post-provocación	61	1.67 ± 2.90	0.98 (0.24, 1.91)	0.01	20.70	

Tabla 75. Valores de IgG4 Inicial vs Post-provocación

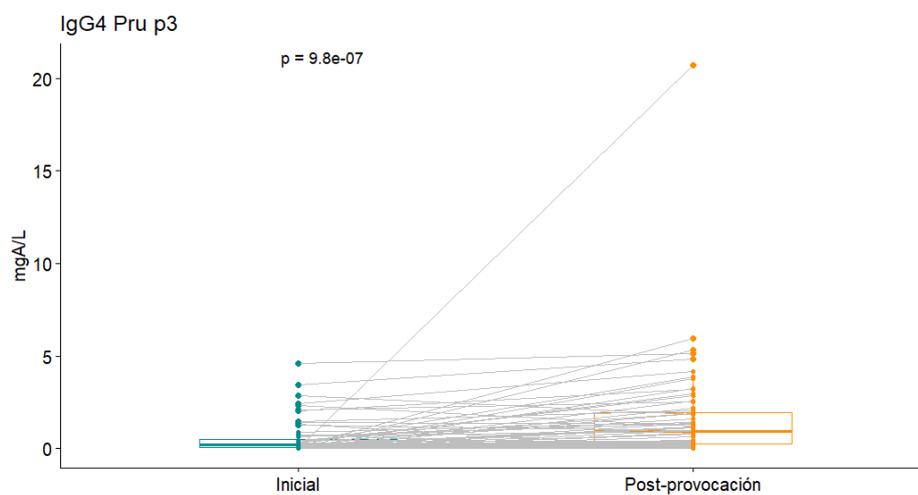


Figura 101. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial comparado vs. Post-provocación



Si comparamos la variabilidad de los valores de IgG4 en los pacientes tratados con inmunoterapia (CASOS) con los pacientes sin tratamiento (CONTROLES) obtenemos una mediana con valores entre el primer cuartil 0.03 y tercer cuartil 1.26 (casos), versus los valores del grupo control primer cuartil 0.02 y tercer cuartil 0.31. El valor de p no llega a ser estadísticamente significativo $p=0.112$ mediante la prueba U de Mann-Whitney¹. Aunque los pacientes del grupo control no han mantenido tratamiento específico se han analizado sus parámetros en la visita 0 y un año y medio tras dicha visita sin llevar tratamiento. La IgG4 a Pru p 3 medida en el grupo activo ha sido analizada antes (Inicial) y a los seis meses de haber finalizado la prueba de provocación (Post-provocación).

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgG4 Pru p3 (CASOS)	61	1.14 ± 2.89	0.25 (0.03, 1.26)	-1.31	20.69	0,112
ΔIgG4 Pru p3 (CONTROLES)	14	0.23 ± 0.42	0.06 (0.02, 0.31)	-0.24	1.10	

Tabla 76. Análisis de la variabilidad IgG4 Pru p 3 CASOS vs CONTROLES

¹ Prueba U de Mann-Whitney

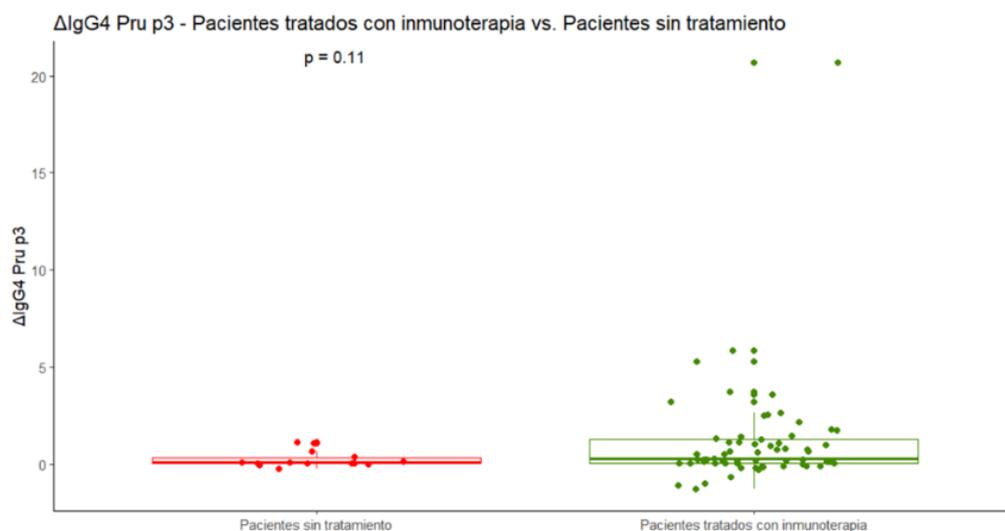


Figura 102. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 CASOS vs. CONTROLES



Al observar la evolución lineal en el gráfico de barras de los niveles de IgG4 a Pru p 3 (figura 100), queremos analizar si es estadísticamente significativo antes y después del tratamiento. Para esto hemos comparado los niveles de IgG4 a Pru p 3 Post-provocación (columna naranja) con la medida antes del tratamiento (columna turquesa). Este análisis ha resultado estadísticamente significativo con un valor de $p=0.0000026$ (tabla 77) obtenida mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹. Este mismo análisis lo hemos realizado con todas las determinaciones y el aumento de la IgG4 a Pru p 3 tras haber recibido tratamiento. Es significativo al comparar un año $p=0.0000084$ (tabla 78), dos años $p=0.00017$ (tabla 79), tres años 0.00019 (tabla 80), cuatro años 0.0034 (tabla 81) y cinco años $p=0.005$ (tabla 82), con los niveles iniciales de IgG4 a Pru p 3.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	61	0.53 ± 0.92	0.18 (0.03, 0.44)	0.01	4.60	0.0000026
IgG4 Pru p3 Post-provocación	61	1.67 ± 2.90	0.98 (0.24, 1.91)	0.01	20.70	

Tabla 77. Valores de IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. Post-provocación

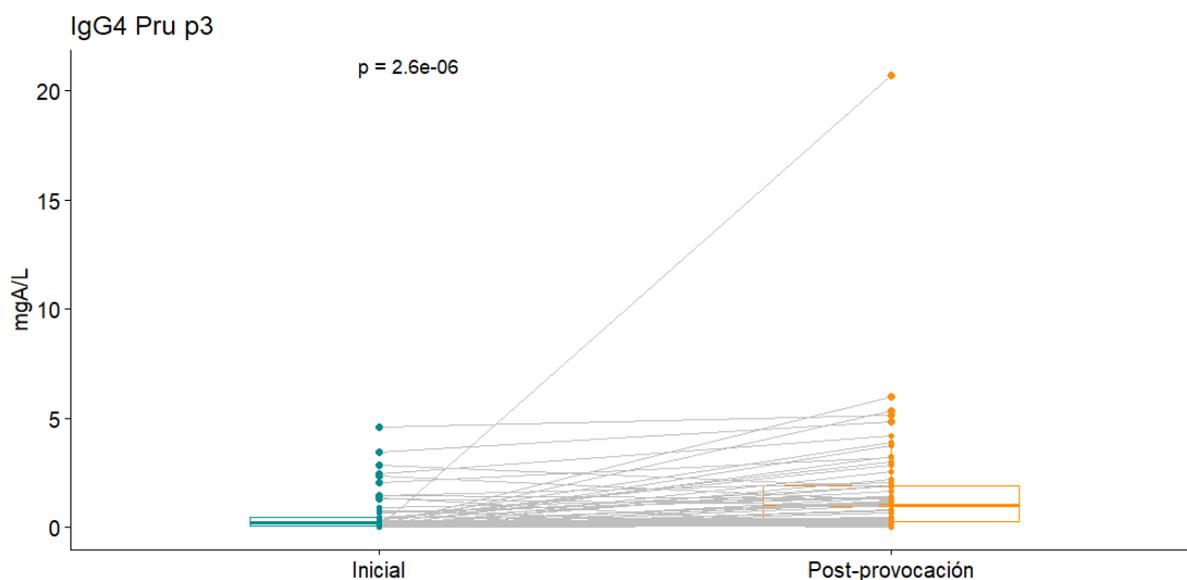


Figura 103. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	64	0.55 ± 0.92	0.19 (0.04, 0.49)	0.01	4.60	0,0000084
IgG4 Pru p3 1 año post-provocación	35	2.41 ± 4.29	1.11 (0.37, 2.38)	0.08	24.10	

Tabla 78. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. un año Post-provocación

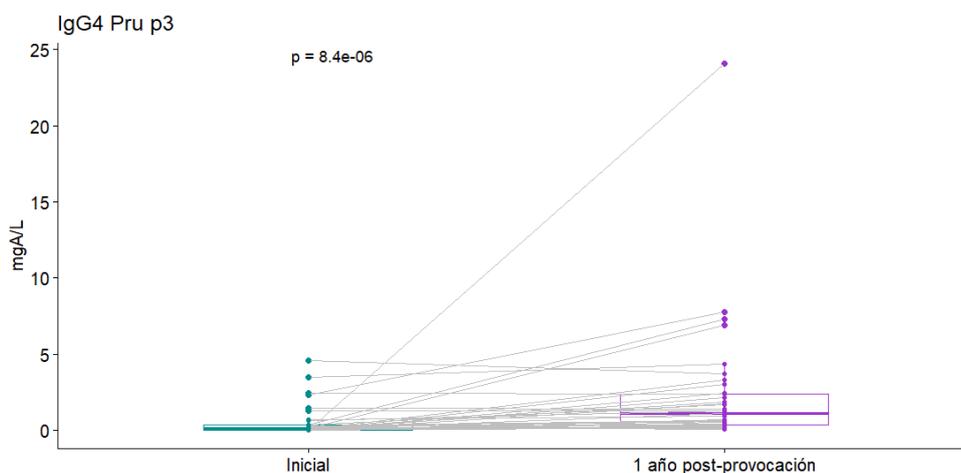


Figura 104. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. un año Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	64	0.55 ± 0.92	0.19 (0.04, 0.49)	0.01	4.60	0,00017
IgG4 Pru p3 2 años post-provocación	26	1.40 ± 1.68	0.74 (0.29, 2.10)	0.09	7.32	

Tabla 79. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. dos años Post-provocación

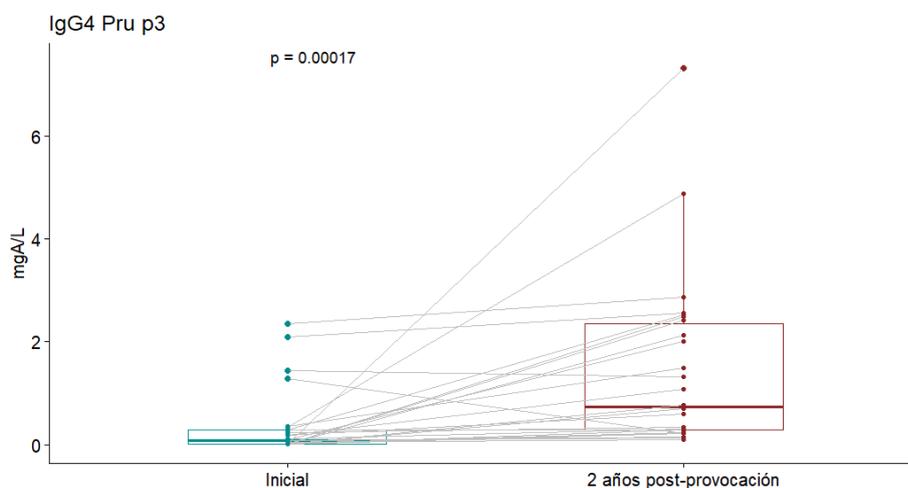


Figura 105. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs dos años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	61	0.55 ± 0.92	0.19 (0.04, 0.49)	0.01	4.60	0,00019
IgG4 Pru p3 3 años post-provocación	18	1.86 ± 1.96	1.56 (0.23, 3.16)	0.05	6.87	

Tabla 80. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs valores a los 3 años post-provocación

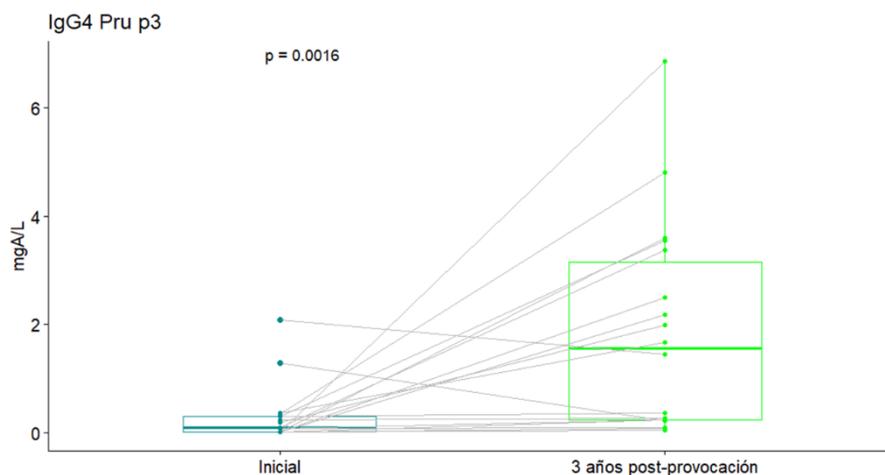


Figura 106. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs tres años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	64	0.55 ± 0.92	0.19 (0.04, 0.49)	0.01	4.60	0,0034
IgG4 Pru p3 4 años post-provocación	13	1.22 ± 1.37	0.97 (0.20, 1.42)	0.05	4.61	

Tabla 81. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs los valores a los 4 años Post-provocación

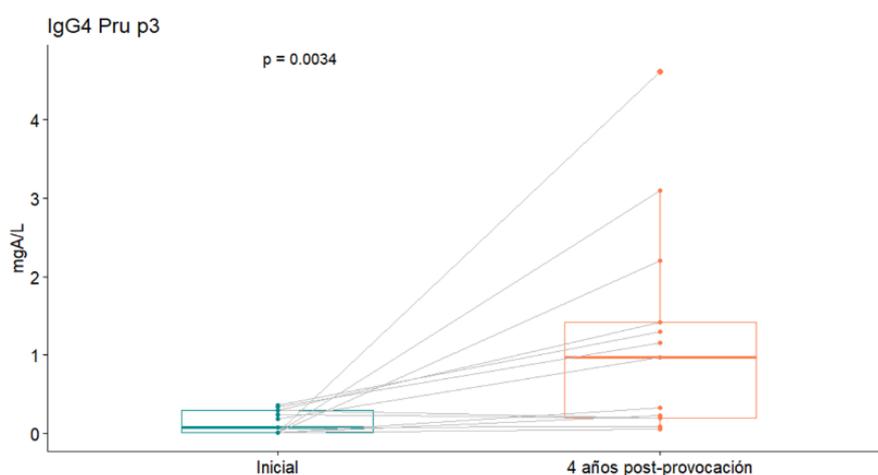


Figura 107. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs cuatro años Post-provocación



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 inicial	64	0.55 ± 0.92	0.19 (0.04, 0.49)	0.01	4.60	0,005
IgG4 Pru p3 5 años post-provocación	14	0.97 ± 1.31	0.61 (0.10, 1.00)	0.03	4.50	

Tabla 82. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs cinco años Post-provocación.

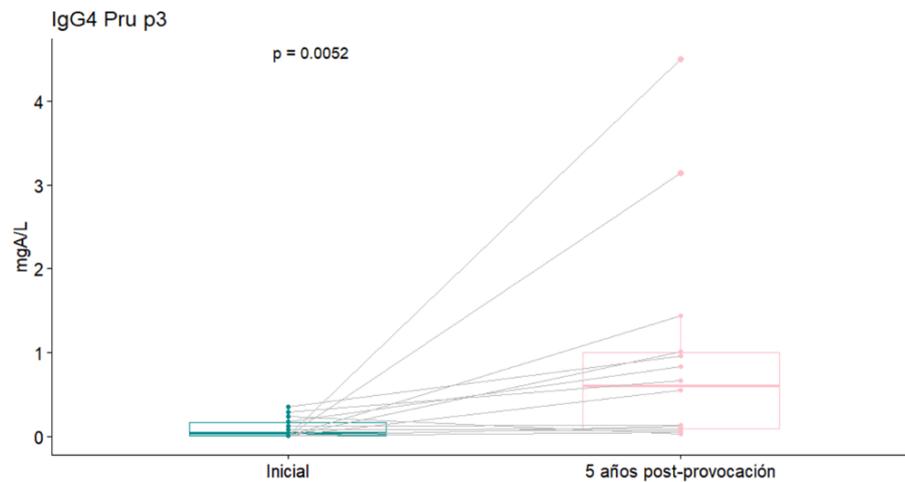


Figura 108. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs cinco años Post-provocación

Como se puede observar, todas estas comparaciones las hemos realizado siempre en relación con el valor Inicial para reforzar nuestra intervención (tratamiento con SLIT-melocotón®). Sin embargo, las demás variaciones entre años consecutivos no resultan estadísticamente significativas. Si volvemos a la representación gráfica del diagrama de barras de la evolución a lo largo de los años de la IgG4 a Pru p 3 (ver figura 100), observamos que entre el tercer y cuarto año de haber suspendido el tratamiento, existe un descenso en los valores de IgG4 a Pru p 3 que resulta estadísticamente significativo con un valor de $p=0.0059$ mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgG4 Pru p3 3 años post-provocación	18	1.86 ± 1.96	1.56 (0.23, 3.16)	0.05	6.87	0,0059
IgG4 Pru p3 4 años post-provocación	13	1.22 ± 1.37	0.97 (0.20, 1.42)	0.05	4.61	

Tabla 83. IgG4 a Pru p 3 tres años vs. cuatro años Post-provocación.

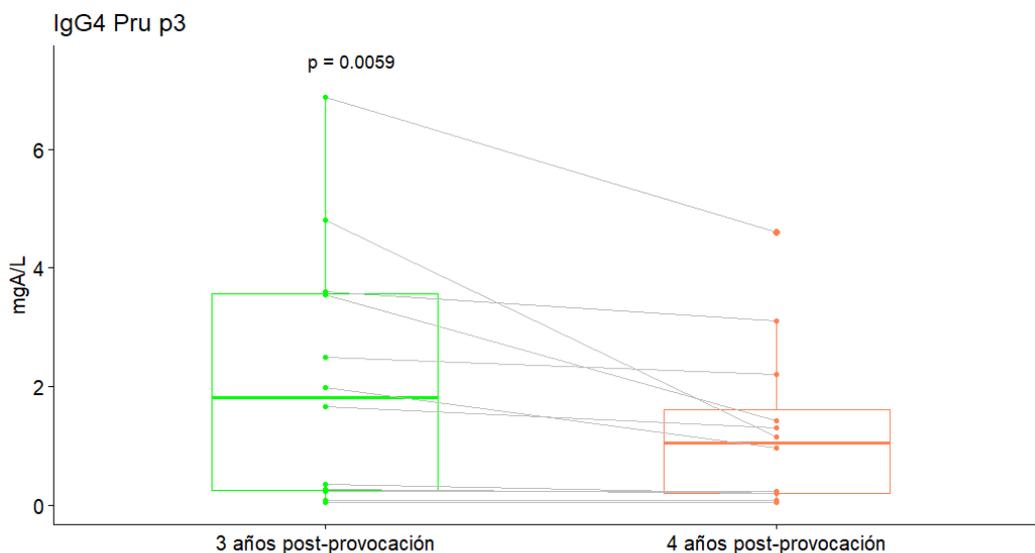


Figura 106. IgG4 a Pru p 3 tres años vs. cuatro años Post-provocación

La comparación anual consecutiva de los niveles de IgG4 a Pru p 3 no resulta estadísticamente significativa (excepto en el intervalo anteriormente descrito de tres a cuatro años Post-provocación).



Si comparamos la variación de los niveles de IgG4 a Pru p 3 Post-provocación con los niveles adquiridos un año Post-provocación obtenemos un valor de $p=0.35$.

Si comparamos el valor de IgG4 a Pru p 3 un año con dos años Post-provocación obtenemos un valor de $p=0.749$.

Los valores de IgG4 dos años Post-provocación con tres años Post-provocación no se modifican, con un valor de $p=0.52$. Y finalmente, la variación de los niveles de IgG4 a Pru p 3 cuatro años comparado con cinco años Post-provocación ($p=0.076$) tampoco resulta significativa. Ver gráficos a continuación (figura 107).

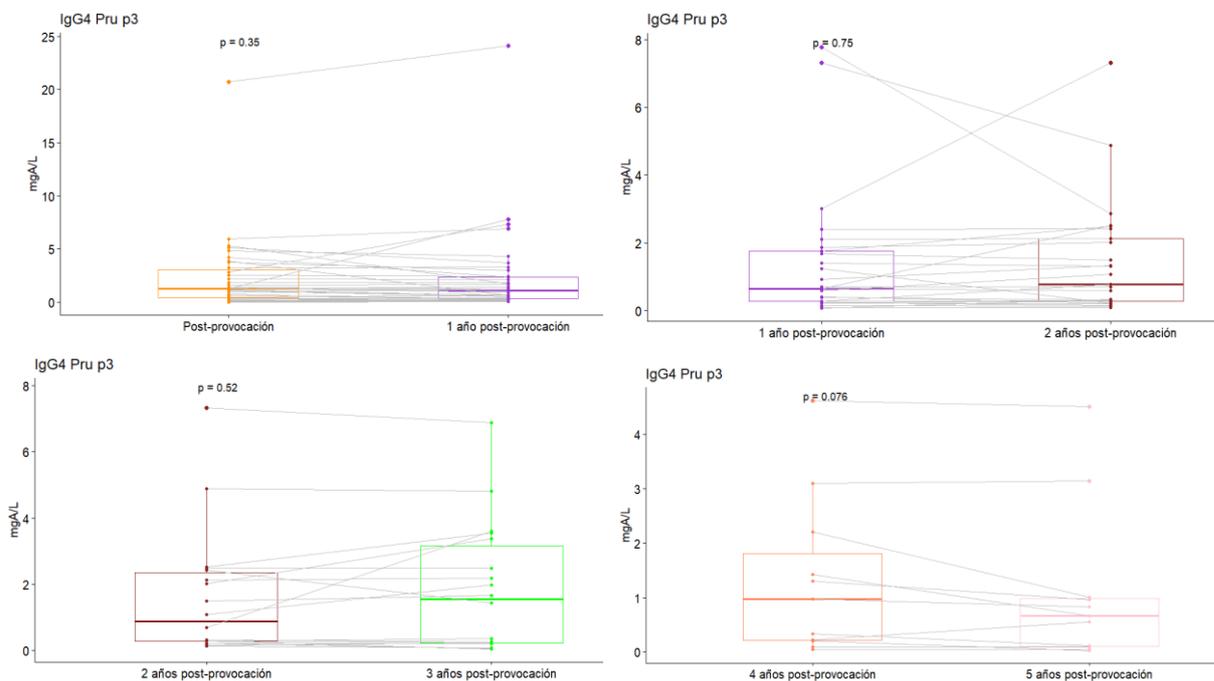


Figura 107. Valores de IgG4 a Pru p 3 comparación con años consecutivos





LABORATORIO

- *IgE Total*



6.2.1.3. IgE total. Análisis estadístico.

En cuanto al análisis del valor de la IgE total antes y después del tratamiento, no observamos descenso estadísticamente significativo. Con una media inicial de IgE total de 254.8 KU/L y una mediana de 156 kU/L. Los valores de IgE total seis meses tras la provocación (Post-provocación) no se modifican con una media de 267.3 kU/L y una mediana de 143 kU/L. Esta comparativa mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹ toma un valor de p=0.800, que no es estadísticamente significativo.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Total inicial	61	254.8 ± 245.1	156.0 (53.0, 375.9)	9.1	957.8	0,866
IgE Total Post-provocación	61	267.3 ± 307.6	143.0 (61.4, 392.0)	9.2	1608.0	

Tabla 84. IgE total Inicial versus Post-provocación

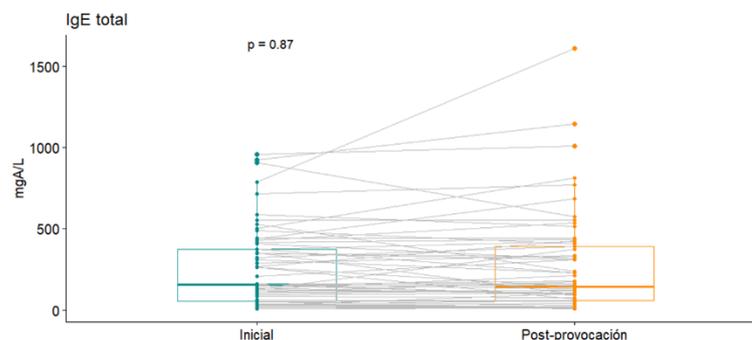


Figura 108. Diagrama de cajas. IgE total Inicial versus Post-provocación

En cuanto a los valores de la IgE total a lo largo de los años, la tendencia es al descenso, sin ser la inmunoterapia antes o después un punto de referencia.

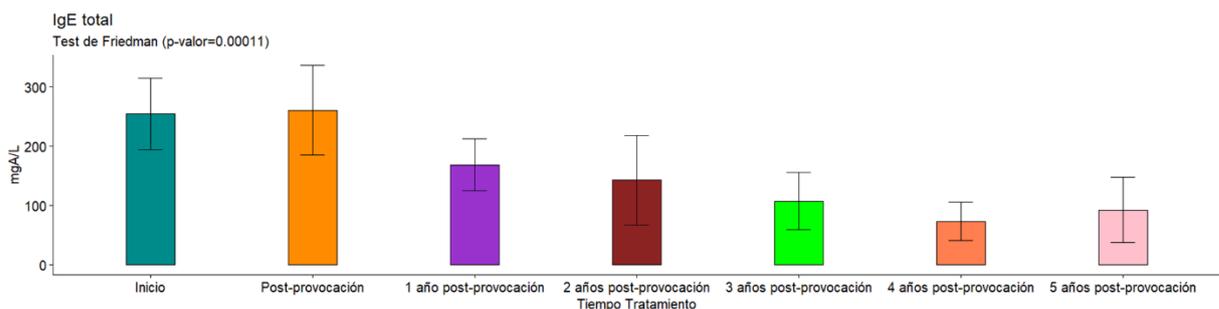


Figura 109. Gráfico de barras. Evolución de la IgE total a lo largo de los años



Si comparamos la variabilidad de la IgE total casos versus controles, no resulta estadísticamente significativo mediante la prueba de U de Mann Whitney¹. Las mediciones comparadas se han realizado según el cronograma de visitas. Es la diferencia obtenida entre los valores inmunológicos antes del tratamiento (Visita 0) versus después de haber superado la prueba de provocación (Post-provocación). Aunque el grupo control no ha realizado provocación oral con zumo, hemos comparado los niveles de IgE total en la visita Inicial versus un año y medio tras dicha visita.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
ΔIgE Total (CASOS)	61	12.5 ± 151.44	0.4 (-24.0, 45.0)	-331.0	819.0	0,475
ΔIgE Total (CONTROLES)	14	22.1 ± 267.0	-0.6 (-8.2, 67.4)	-744.0	488.0	

Tabla 85. IgE total variabilidad CASOS versus CONTROLES

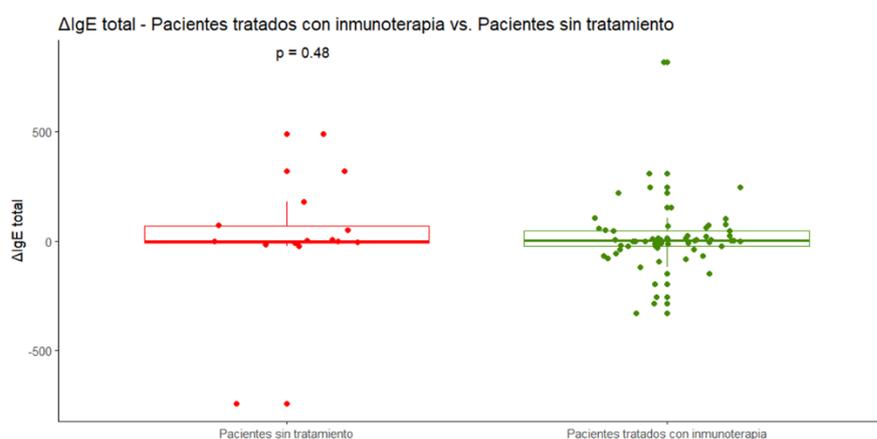


Figura 110. Diagrama de cajas. IgE total CASOS vs. CONTROLES.

Si comparamos, como se puede ver en el siguiente gráfico, el valor inicial de la IgE total con el obtenido un año Post-provocación, el descenso no resulta estadísticamente significativo, con un valor de p=0.235 obtenido mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.



	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Total Post-provocación	61	267.3 ± 307.6	143.0 (61.4, 392.0)	9.2	1608.0	0,235
IgE Total 1 año post-provocación	36	171.3 ± 132.0	160.5 (70.1, 261.7)	10.0	519.0	

Tabla 86. IgE total Post-provocación vs. un año

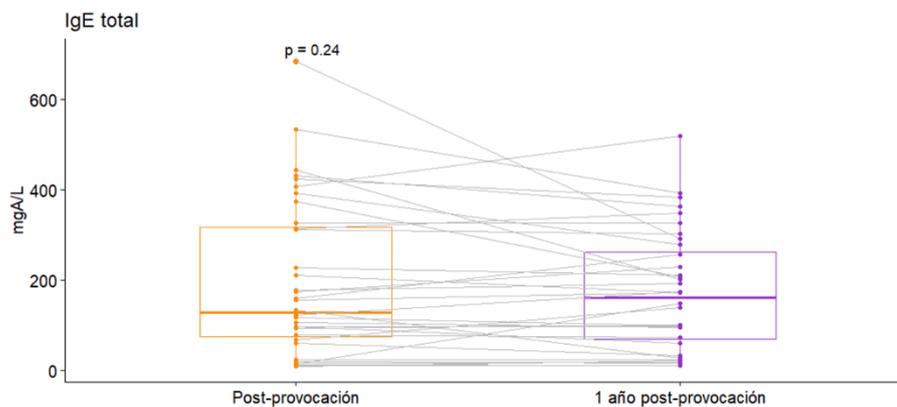


Figura 111. Diagrama de cajas. IgE total Post-provocación versus 1 año Post-provocación

Si comparamos la IgE total un año Post-provocación con los valores de dos años Post-provocación la p toma un valor de 0.07. Obtenida mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon¹.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Total 1 año post-provocación	36	171.3 ± 132.0	160.5 (70.1, 261.7)	10.0	519.0	0,007
IgE Total 2 años post-provocación	27	144.3 ± 199.0	88.5 (50.7, 155.2)	14.8	999.0	

Tabla 87. IgE total un año versus dos años Post-provocación

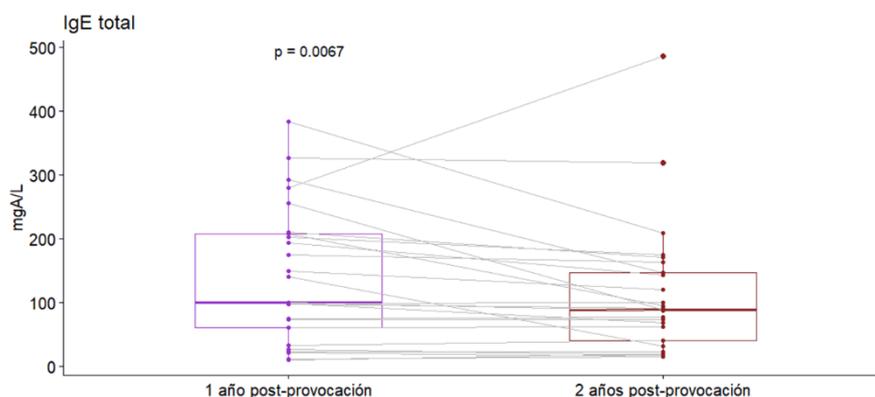


Figura 112. Diagrama de cajas. IgE total un año versus dos años Post-provocación



El resto de las comparaciones consecutivas no resultan estadísticamente significativas.

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Total 2 años post-provocación	27	144.3 ± 199.0	88.5 (50.7, 155.2)	14.8	999.0	0,433
IgE Total 3 años post-provocación	19	101.8 ± 96.8	76.8 (29.7, 142.4)	3.7	345.3	

Tabla 88. IgE total dos años con tres años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Total 3 años post-provocación	19	101.8 ± 96.8	76.8 (29.7, 142.4)	3.7	345.3	0,380
IgE Total 4 años post-provocación	13	73.0 ± 53.2	46.3 (31.5, 110.2)	19.8	173.0	

Tabla 89. IgE total tres años con cuatro años Post-provocación

	n	Media (DE)	Mediana (Q1, Q3)	Mínimo	Máximo	p-valor ¹
IgE Total 4 años post-provocación	13	73.0 ± 53.2	46.3 (31.5, 110.2)	19.8	173.0	0,465
IgE Total 5 años post-provocación	14	92.2 ± 95.9	57.2 (31.2, 117.5)	8.1	359.0	

Tabla 90. IgE total cuatro años con cinco años Post-provocación

No obstante, si comparamos los valores de IgE total Inicial con los obtenidos dos, tres, cuatro y cinco años tras haber suspendido el tratamiento, sí que resulta estadísticamente significativo. El valor de p es igual a 0.02 para el segundo año, p=0.0006 para el tercer año, 0.001 para el cuarto año y p=0.0004 para el quinto año tras la provocación en el grupo activo de pacientes (ver figura 113).



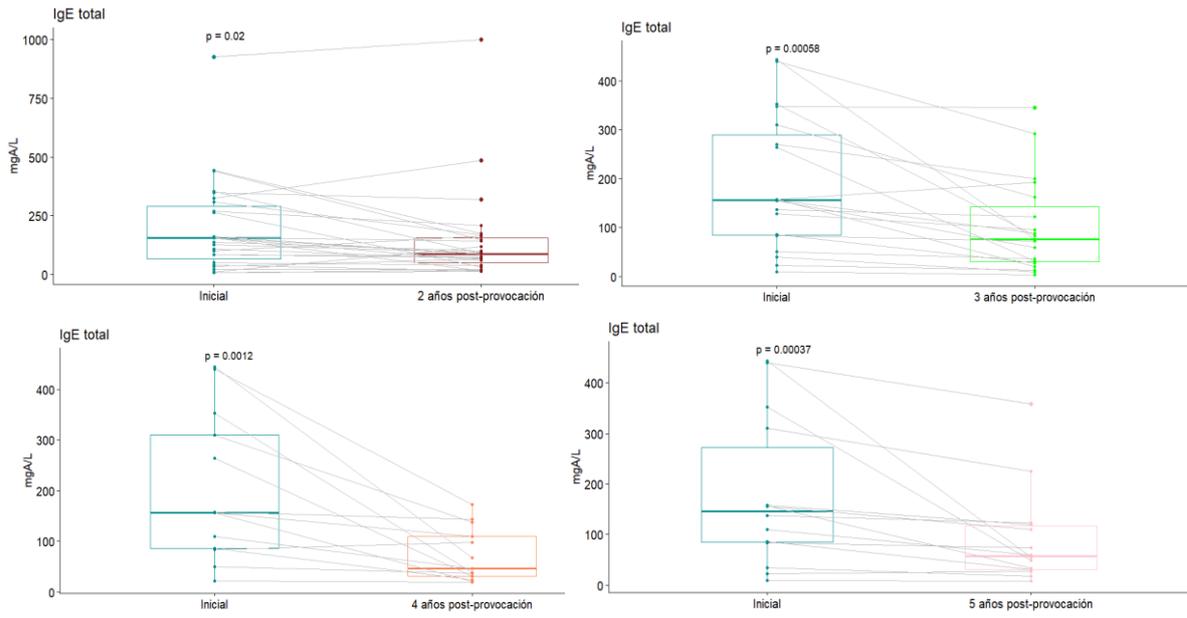


Figura 113. Diagrama de cajas. IgE total. Comparación con sus años consecutivos.





7. DISCUSIÓN

El síndrome LTP, caracterizado por su heterogeneidad clínica y la complejidad de su manejo, se diagnostica principalmente a través de la historia clínica detallada, junto con las pruebas cutáneas a trofoalérgenos, la IgE específica y el diagnóstico molecular. Esta patología es especialmente prevalente en el sur de Europa y en la región mediterránea (44,110); sin embargo, aún carecemos de guías clínicas unificadas que orienten su manejo.

El objetivo principal de este estudio es analizar la evolución de la calidad de vida de los pacientes con síndrome LTP, incluso hasta cinco años tras haber suspendido la inmunoterapia con SLIT-melocotón®.

En cuanto a la calidad de vida, observamos en nuestra población activa un descenso en la puntuación del FAQLQ, tanto global como por dominios, comparado con el cuestionario antes de comenzar la ITE (Inicial). Este descenso en la puntuación va acorde con una mejora en la calidad de vida, como se detalla en la tesis doctoral del Dr. Antolín (95). En nuestros resultados, esta mejoría se observa a partir de seis meses de haber superado la prueba de provocación oral con zumo de melocotón. La mejora es sostenida y la puntuación tiende al descenso hasta 5 años tras haber suspendido la inmunoterapia. Esta mejoría no se observa en el grupo control. Cabe destacar que, sólo en 2 de los 61 pacientes, se observó un ligero aumento significativo de la puntuación global del FAQLQ. Este incremento surge de su circunstancia individual. Ambas pacientes presentaron anafilaxia en relación con nuevos alimentos que previamente toleraban y no contenían LTP (soja y wasabi). Esto refuerza la actitud terapéutica hacia los pacientes con Síndrome LTP. Debemos incidir en que porten siempre consigo su tratamiento de rescate incluyendo adrenalina autoinyectable en los pacientes con anafilaxia, ante la posibilidad de nuevas reacciones alérgicas.

El cuestionario FAQLQ está diseñado para analizar el impacto de las alergias alimentarias en la calidad de vida de los pacientes adultos. Este instrumento se compone de 29 ítems distribuidos en cuatro dominios principales que son: “evitación del alérgeno y restricciones dietéticas”, “impacto emocional”, “riesgo de exposición accidental” y “salud relacionada con la alergia alimentaria”.



En el análisis de la puntuación por dominios de la calidad de vida, los que experimentaron la mejora más significativa en su comparación con los niveles iniciales fueron “evitación del alérgeno” e “impacto emocional”. Las preguntas que engloban estos dominios hacen referencia a las restricciones alimentarias y las emociones negativas relacionadas con sus alergias. El hecho de que estos dominios hayan mostrado un descenso tan significativo en la puntuación, indica que la intervención del médico causa un impacto en su bienestar psicosocial. Esto se puede traducir en una menor ansiedad, menos miedo y un mayor control sobre sus restricciones alimentarias. Con el tratamiento adecuado, los pacientes con síndrome LTP, pueden estar experimentando menos molestia y una mejoría en las interacciones sociales que antes les generaban estrés. A favor de los datos analizados en el estudio paneuropeo APPEAL-1 y 2 (6,7), la prohibición no debe ser nuestro objetivo. Nuestra intervención debe estar enfocada para evitar prohibiciones y generar bienestar en los pacientes con síndrome LTP. Estos resultados concuerdan con otros estudios que analizan la ansiedad y el impacto psicológico de las alergias alimentarias en adultos. Por ejemplo, el estudio de Artemis y colaboradores en 2023, analiza la ansiedad producida por la alergia alimentaria y concluyen que el número de anafilaxias sufridas, el número de alimentos a los que refieren alergia, o la severidad de las reacciones y alergias adicionales pueden ser un factor agravante en la ansiedad de estos pacientes (111).

Además, los resultados de este estudio amplían los hallazgos de investigaciones previas como APPEAL-1 y APPEAL-2, que evidencian que la alergia alimentaria afecta a la vida de las personas no solo en términos físicos, sino también emocionales y sociales (112,113). Las personas alérgicas pueden sentirse diferentes, aisladas y restringidas en sus actividades diarias debido a la necesidad de evitar ciertos alimentos y prepararse constantemente para una posible reacción adversa. Así mismo, sus cuidadores experimentan altos niveles de estrés y consecuencias en su entorno laboral debido a la carga emocional y logística que implica el manejo de la alergia. Tanto los pacientes, como sus cuidadores reportan ansiedad, preocupación y tristeza reflejando el impacto negativo que supone la evitación del alérgeno, el riesgo de exposición accidental y el temor constante a sufrir una reacción grave (6,7).



Todos los dominios mejoran en la comparación intragrupo con respecto a la puntuación inicial en el grupo activo. Sin embargo, en el análisis de la puntuación por dominios con respecto al grupo control se observó que todos los dominios mejoran excepto “riesgo de exposición accidental” (ver figura 77). Además, el dominio que más lentamente desciende en el grupo activo es precisamente este, el de “riesgo de exposición accidental”. Esto quiere decir que los pacientes tratados con inmunoterapia comparados con los no tratados puntúan con tendencia al descenso en este dominio, pero esta mejoría no era tan plausible. Es decir, mantuvieron el miedo a exposiciones accidentales a pesar de haber recibido tratamiento. Las preguntas vinculadas a este dominio, que abarcan desde el miedo a defraudar a otros (Q7) hasta la incertidumbre relacionada con los cambios en los ingredientes y las etiquetas incompletas o confusas (Q13-Q16), apuntan a una carga significativa de ansiedad que los pacientes experimentan cuando no tienen control total sobre lo que ingieren. Las preguntas Q7, Q13, Q14 y Q16 abordan cómo el riesgo de exposición accidental afecta profundamente a la calidad de vida de los pacientes. La falta de información clara en las etiquetas aumenta el nivel de estrés y ansiedad. El impacto en las interacciones sociales se hace patente en las preguntas Q7 y Q18, que mencionan la preocupación por defraudar a los demás o que la gente subestime la gravedad de su alergia.

Los pacientes no sólo deben enfrentarse a los desafíos de la alergia misma, sino también a las reacciones de su entorno, lo que añade una capa de tensión social y emocional (114). Tal y como se describe en el artículo de revisión de DunnGalvin, en 2015, ya se apuntaba que una comprensión profunda de la relación entre el diagnóstico de alergia alimentaria y la calidad de vida relacionada con la salud, así como los factores que la afectan, permitirá en última instancia promover estrategias preventivas e intervenciones más tempranas y efectivas enfocadas en maximizar el desarrollo óptimo de la salud y la calidad de vida (115).

El seguimiento de los pacientes diagnosticados de síndrome LTP se ha realizado a largo plazo en la consulta monográfica de Alergia a LTP del Hospital Reina Sofía de Murcia. El diseño de nuestro estudio es experimental y ambispectivo. La intervención es con inmunoterapia de SLIT-melocotón®.



Los pacientes estudiados con síndrome LTP fueron diagnosticados a partir de la práctica clínica habitual, según el “protocolo LTP” aceptado por el comité ético de nuestro hospital. Todos los pacientes presentaban reacciones sistémicas desde urticaria hasta shock anafiláctico (FASS >2), es decir predominaron los síntomas severos. Ninguno de los pacientes tenía síntomas leves aislados como síndrome de alergia oral (SAO) a diferencia del ensayo de Fernández-Rivas (96). La restricción dietética era de, al menos, dos grupos de alimentos vegetales. Los más frecuentemente reportados por los pacientes fueron los frutos secos y las frutas rosáceas, seguidos de verduras y otras frutas. La intervención sobre el grupo activo es comparada con un grupo control, al igual que en otros estudios como el de Gómez de 2017 y González-Pérez de 2021 (97,99).

La detección de los alimentos y proteínas implicadas en las reacciones alérgicas, así como el diagnóstico molecular, son la piedra angular del alergólogo para poder *fenotipar* al paciente y ofrecer un tratamiento adecuado. El tratamiento de elección en la actualidad es el manejo agudo de las reacciones a corto plazo y la evitación del alérgeno responsable a largo plazo. En ocasiones, el paciente con síndrome LTP experimenta reacciones a múltiples alimentos vegetales por la reactividad cruzada, lo que puede ocasionar un déficit nutricional importante y un empeoramiento de su calidad de vida (116). Es la sucesión de reacciones cruzadas la que determina la gravedad del síndrome en cada paciente concreto (99). Prohibir alimentos no debe ser nuestro objetivo principal.

Desde 2009 está comercializada la inmunoterapia sublingual con extracto enriquecido de Pru p 3 de melocotón “SLIT-melocotón®” (50 µg/ml Pru p 3/ml de ALK-Abelló S.A. Madrid, España). Los estudios realizados con dicha inmunoterapia ofrecen resultados prometedores. El grupo de Gómez y colaboradores (97) evaluó el efecto de la ITE durante un año de tratamiento. Sus resultados arrojaron una disminución del tamaño de la pápula medida mediante prick test a LTP y un aumento del umbral en la prueba de provocación doble ciego. Los cambios inmunológicos concuerdan con nuestro estudio. Gómez observó disminución de IgE específica a Pru p 3, aumento de IgG4 a Pru p 3 y aumento de la relación IgG4/IgE específica a Pru p 3. En nuestro estudio, este descenso de la IgE específica a Pru p 3 fue más



evidente dos años después de superar la prueba de provocación con zumo de melocotón (Ver tabla 70). Además, esta reducción se mantuvo de manera sostenida a los tres, cuatro y cinco años tras la suspensión de la inmunoterapia con SLIT-melocotón®, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con los valores basales.

El análisis de los parámetros inmunológicos es muy interesante. Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.043$) en los valores de IgE específica a Pru p 3 encontrada antes y después del tratamiento Casos versus Controles en nuestro estudio. Esto concuerda con la tesis doctoral de González-Pérez (98) en la que también se observó disminución de la IgE específica a Pru p 3 comparando Casos versus Controles ($p=0.014$). En concreto en esta tesis se estudiaron 25 pacientes con síndrome LTP que habían mantenido inmunoterapia durante tres años. Analizaron anualmente los parámetros inmunológicos antes, durante y un año después de haber suspendido el tratamiento. Estos valores fueron contrastados con los de un grupo control de 14 pacientes que no recibieron inmunoterapia. De la misma forma, al comparar nuestro estudio con el de González-Pérez, podemos observar que los valores de IgG4 a Pru p 3 casos versus controles tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,112$). Sin embargo, dentro del grupo activo sí que se observan diferencias estadísticamente significativas.

A raíz del estudio de González-Pérez (97), dónde observó un aumento significativo de IgG4 a Pru p 3 en el grupo activo al año de haber iniciado el tratamiento con SLIT-melocotón®, se postula nuestro objetivo específico, ¿es suficiente un año de inmunoterapia? En primer lugar, al comparar en nuestro estudio los niveles de IgG4 entre los diferentes grupos de tratamiento (según la duración de la inmunoterapia), la prueba de Kruskal-Wallis no mostró diferencias estadísticamente significativas. Este resultado nos permite considerar que la respuesta de IgG4 es homogénea entre los distintos grupos, lo que justifica su análisis conjunto y refuerza que un año de tratamiento es suficiente para alcanzar la tolerancia clínica. Estos hallazgos nos ayudan a comprender mejor la respuesta inmunológica inducida por el tratamiento y postula un papel protector de la IgG4 específica a Pru p 3 (117–122).



En segundo lugar, al evaluar la evolución longitudinal de IgG4, observamos aumentos estadísticamente significativos antes y después del tratamiento. El patrón es bifásico, con un primer pico al año tras la provocación y un segundo pico a los tres años. Posteriormente, se identifica un descenso significativo entre el tercer y cuarto año postratamiento ($p=0.0059$). No existen estudios a largo plazo para comparar nuestros resultados, pero esta oscilación en los niveles de IgG4 sugiere un posible efecto memoria y un progresivo retorno a los valores basales, coherente con la suspensión de la toma de zumo a largo plazo en estos pacientes.

Finalmente, al comparar los niveles de IgG4 a Pru p 3 de los pacientes tratados (CASOS) frente el grupo control (CONTROLES), se observa una clara tendencia a mayores niveles en el grupo tratado (IQR casos 0.03-1.26 vs. IQR controles 0.02-0.31), aunque sin alcanzar significancia estadística $p=0.112$. Esta falta de significación podría deberse al tamaño muestral del grupo control, que es menor que los tratados, lo que limita la potencia estadística en esta comparación. No obstante, la clara diferencia observada en la mediana refuerza el impacto de la inmunoterapia sobre la respuesta inmunológica específica.

Este síndrome, es una patología muy heterogénea, tanto a nivel clínico como en sus perfiles moleculares de sensibilización, pero un denominador común las une, la sensibilización al panalérgeno proteína transportadora de lípidos no específica del melocotón (*Pru p 3*). Esta sensibilización puede ser primaria, y debutar sin presentar sensibilización a pólenes previa, o secundaria, con sensibilización previa a pólenes estructuralmente parecidos (54) (*Artemisia vulgaris*, *Art v 3*; *Olea europaea*, *Ole e 7*; *Platanus acerifolia*, *Pla a 3*). En nuestro estudio hemos observado que en la población activa la sensibilización concomitante más frecuente es con el polen de artemisia (*Art v 3*, *Artemisia vulgaris*) y plátano de sombra (*Pla a 3*, *Platanus acerifolia*), seguida del polen del olivo, (*Ole e 7*, *Olea europaea*). La correlación entre sensibilización y gravedad de síntomas ha sido estudiada en trabajos previos con discrepancia en los resultados. Moreno y colaboradores (123) sí que refieren en sus estudios una relación directamente proporcional entre los valores de IgE específica a *Art v 3* (*Artemisia vulgaris*) y *Pla a 3* (*Platanus acerifolia*) y la gravedad clínica; Basagaña y colaboradores (124) describen valores de *Pla a 3* (*Platanus acerifolia*) y *Art v 3* (*Artemisia*



vulgaris) en pacientes con síndrome LTP sintomáticos frente a aquellos asintomáticos, pero no lo relaciona con la gravedad clínica.

La reactividad cruzada entre el polen de *Artemisia vulgaris* y la nsLTP de las *Rosáceas* está descrita desde 2002 por García-Sellés (125) y es la más estudiada. En los pacientes del grupo activo de nuestra muestra, 45 de 61 pacientes (el 73%) presentaron sensibilización a *Art v 3*.

El papel del polen del olivo es más discutido, hay series de casos como el artículo de Oeo-Santos de 2020 que sugieren que una sensibilización primaria a *Ole e 7* podría desencadenar sensibilización a *Pru p 3* (126). En cambio, otros artículos previos como el de Leticia Tordesillas en 2011, analizaban mediante ensayos de inhibición por ELISA, sueros de pacientes con síntomas de alergia a melocotón, mostaza y polen de olivo. En este estudio no hubo reactividad cruzada entre estos alérgenos y *Ole e 7* y *Par j 2* o, aún más, entre los alérgenos del polen del olivo y la parietaria no presentan reactividad cruzada ni con las LTP alergénicas de los alimentos vegetales ni entre sí; por lo tanto, ambos pólenes no parecen estar relacionados con el síndrome LTP (127). En nuestra muestra, 17 de 61 pacientes sí presentaron sensibilización a *Ole e 7*, lo que representa el 28% del grupo activo con síndrome LTP.

Cabe destacar el artículo de Barber (Barcelona 2015), en el que el polen de *Platanus acerifolia* (*Pla a 3*), podría tener la misma relevancia que *Art v 3* en la sensibilización a *Pru p 3* (128). Estos datos coinciden con lo encontrado en nuestra muestra, el polen del plátano de sombra fue reconocido por 48 de 61 pacientes, lo que representa un 78% del grupo activo, ligeramente superior a la presentada frente a artemisia (73%). De forma concomitante, 41 de 61 pacientes, el 67%, están sensibilizados tanto a *Art v 3* como a *Pla a 3*, de esos 41 pacientes, el 90% no reconocían *Ole e 7* en su análisis molecular y el otro 10% sólo lo reconocía en niveles bajos de ISU <0.8. Esto refuerza lo expuesto en artículos de series más amplias (109). El plátano de sombra, *Platanus acerifolia*, fue el polen más frecuentemente reconocido en el análisis molecular por los pacientes de nuestro grupo activo con síndrome LTP, como ocurre en zonas complejas como Barcelona (42). Tal y como se describe en el estudio de Barber, la zona de nuestra muestra, Murcia, representa junto a Alicante y



Almería, un área semidesértica con complejidad de perfiles de sensibilización de pacientes sin clara dominancia polínica (42).

Aparte de esta sensibilización primaria a pólenes o a alimentos, se han estudiado diferentes clústeres de pacientes (123). En la tesis de Moreno Pérez de 2018 se describen dos fenotipos, un clúster que debuta en la edad adulta con una reacción anafiláctica grave, habitualmente con alimentos distintos al melocotón y otro clúster de pacientes que desde la infancia refieren urticaria de contacto con la piel del melocotón y su presentación clínica puede ser más leve. En nuestra muestra, dentro de los pacientes incluidos en el grupo activo, 18 de un total de 61 pacientes, que representan el 29.5%, refiere su reacción más grave con la ingesta de melocotón. Esto no se relacionó de forma significativa con la gravedad del FASS (ver tabla 13).

De acuerdo con la clasificación filogenética, la almendra pertenece a la familia de las prunáceas (*Prunus dulcis*), es una semilla comestible del almendro (*Prunus amygdalus*). En nuestro estudio, por sus características alimentarias, la hemos englobado en el grupo de los frutos secos. De manera similar, el cacahuete (*Arachis hypogaea*) pertenece a la familia Fabaceae, como los guisantes o las habas. Esto significa que su desarrollo ocurre dentro de una vaina, similar a otras legumbres (a diferencia de los frutos secos que son frutos de un árbol). Sin embargo, lo hemos incluido en el grupo de los frutos secos debido a su consumo y características alimentarias.

De un total de 61 pacientes, 28 refirieron que la reacción más grave fue con los frutos secos. (Avellana 11, nueces 9, almendra 3, cacahuete 2, piñones 2 y un paciente reportó las pipas de girasol). Esto representa un 45% del total, hecho que refuerza la hipótesis de los fenotipos de la tesis de Moreno Pérez de 2018 (123). En cuanto a los alimentos responsables de la reacción más grave, en nuestro estudio las frutas *rosáceas*, fueron reportadas por 22 de 61 pacientes, lo que representa el 36% de la muestra (melocotón 18, manzana 2, nectarina 1 y pera 1). Esto difiere del 26% reportado por Martín Iglesias (129).



La distribución de la muestra según las pruebas cutáneas frente a neuroalérgenos, concuerda con los resultados observados en estudios más amplios realizados recientemente (109). Ya en la tesis doctoral de Esther Fernández-Calvo se observó que la sensibilización a polen de olivo (*Olea e 1*) fue el polen predominante en poblaciones que presentaban síntomas leves a moderados debida a sensibilización a *Pru p 3* (130). En el artículo publicado por el grupo de Carbonell y Miralles (2024) se compararon las características de un grupo de pacientes sensibilizados a LTP de melocotón (*Pru p 3*) con la población general. El polen del olivo en las pruebas cutáneas (prick test con *Olea europaea*) es un polen relevante en nuestra muestra (60.65%), similar a los resultados obtenidos en dicho artículo (60.55%). Le sigue el polen de artemisia en pruebas cutáneas (*Artemisia vulgaris*) con un 50.8% de positividad en nuestra muestra, frente al 51.15% de Miralles (109). El tercer polen positivo en nuestra muestra en pruebas cutáneas fue el del plátano de sombra (*Platanus acerifolia*), con un 36% de positividad, superior al 22.94% encontrado por Miralles (109). Si comparamos estos resultados con el análisis molecular, observamos que la sensibilización positiva en piel difiere de la molecular, lo que se puede explicar por la alta sensibilidad de la prueba cutánea (detecta más reacciones, incluso clínicamente irrelevantes), falsos positivos, reactividad cruzada con otras LTP o el uso de extractos completos de polen de olivo que contiene múltiples proteínas, lo que aumenta el porcentaje de positivos. Esto nos lleva a plantearnos si en realidad es relevante realizar pruebas cutáneas en pacientes con sensibilización a panalérgenos vegetales.

En el trabajo que nos ocupa, la población estudiada es estratificada por la gravedad de la reacción inicial que le motivó la consulta mediante la escala validada FASS (106). Las características clínicas de nuestros pacientes fueron pacientes con afectación sistémica FASS ≥ 2 al igual que en el trabajo de Gómez (97). No existen estudios a largo plazo de la evolución clínica de los pacientes con síndrome LTP tras suspender la inmunoterapia. Nuestro seguimiento es homogeneizado para disminuir la variabilidad clínica y la calidad de vida es evaluada anualmente mediante el cuestionario validado FAQLQ (95,97).



Nuestro trabajo quiere abordar el seguimiento a largo plazo de los pacientes con síndrome LTP tras haber suspendido la inmunoterapia específica con SLIT-melocotón®. Al igual que se observó en la tesis de Alejandra González Pérez (99), la calidad de vida mejora un año tras haber suspendido la ITE. En nuestro estudio encontramos un descenso estadísticamente significativo en la puntuación del cuestionario, más marcado entre el primer y el segundo año tras haber superado la prueba de provocación oral con zumo de melocotón® (ver figura 36).

Análisis del muestreo. De un total de 237 historias revisadas de pacientes, vistos en la consulta monográfica de LTP del hospital Reina Sofía de Murcia, 116 pacientes cumplieron criterios clínicos de “Síndrome LTP” según las características clínicas definidas en nuestro “Protocolo LTP” (ver anexo A) con restricción dietética y reacción a más de dos grupos distintos de alimentos; de entre ellos, destacan frutos secos y rosáceas, y en menor grado verduras y legumbres. De 116 pacientes con “síndrome LTP”, 61 (el 25% de 237) cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio. El resto de los pacientes fueron desestimados para el estudio por distintos motivos. Vamos a analizar los motivos de exclusión:

- La suspensión de la inmunoterapia por **molestias digestivas** al comienzo de ésta en 7 pacientes (5.8% del total). Este hallazgo es relevante porque podría indicar un subgrupo de pacientes con reacciones adversas tempranas a la inmunoterapia, lo que podría merecer exploraciones adicionales en futuros estudios.
- Un paciente al que se le contraindica la inmunoterapia deglutida por diagnóstico de **esofagitis eosinofílica**. Este diagnóstico, según la patogenia de la esofagitis eosinofílica y los casos emergentes de esofagitis eosinofílica en pacientes tratados con inmunoterapia deglutida de alimentos como leche o huevo (131), contraindica la inmunoterapia deglutida con SLIT-melocotón®.
- En 17 pacientes del total, el motivo de exclusión fue “abandono del seguimiento”. Esto representa un 7.2% de la muestra estudiada. El abandono es un factor común en los estudios de seguimiento. Esto podría estar relacionado con el tiempo de seguimiento, las expectativas no cumplidas y podría inducir sesgo de selección (132).



- La inmunoterapia fue rechazada por 5 pacientes de 120 (4.2%) y no volvieron a revisión clínica. Este grupo puede ser significativo al considerar barreras psicológicas, de desconfianza en el tratamiento o expectativas no cumplidas. Su exclusión podría haber influido en la representatividad del estudio.
- Un 20% del total, es decir 24 pacientes, presentaban síntomas leves como síndrome de alergia oral o no presentaban amplia restricción dietética. Aunque este grupo fue excluido por no cumplir los criterios de gravedad, su análisis en futuros estudios podría arrojar luz sobre las manifestaciones más leves del síndrome y su manejo. La exclusión de los pacientes con síntomas leves fortalece el enfoque en pacientes con mayor relevancia clínica.
- Otros dos pacientes (un 1.7% del total) fueron excluidos por síntomas positivos con la primera dosis de placebo y fueron derivados a salud mental. Estos pacientes representan una minoría, pero su derivación a salud mental subraya la importancia de abordar aspectos psicológicos en pacientes con alergia alimentaria.

Aunque no disponemos de porcentajes exactos en la literatura científica, se reconoce que no todos los pacientes con síndrome LTP requieren intervención con inmunoterapia. EL porcentaje de pacientes que recibieron inmunoterapia en nuestro estudio fue del 25%. Esta proporción hace referencia a 61 de 237 pacientes revisados inicialmente y que estaban sensibilizados a LTP. Dentro de los pacientes con síndrome LTP, 61 de 116 recibieron inmunoterapia, esto representa el 50%. Si lo comparamos con la población que cubre el hospital, área VII de salud de la Región de Murcia (202.000 personas), este porcentaje es de un 0.03%. Este dato es valioso, ya que proporciona una estimación dentro de nuestra cohorte.

En el caso del estudio doble ciego controlado con placebo de Fernández-Rivas de 2009, los pacientes con anafilaxia fueron excluidos (96). En contraste, en nuestro estudio hemos incluido a estos pacientes con anafilaxia y hemos descartado a los pacientes con síndrome de alergia oral leve (oFASS valor de 1). Este enfoque nos permite centrar la investigación en pacientes con mayor relevancia clínica, proporcionando datos sobre un grupo frecuentemente excluido en estudios previos.



El tamaño muestral de nuestro estudio es mayor que el encontrado en trabajos similares, como el de Gómez y colaboradores (2017). En su estudio, se incluyeron 37 pacientes en el grupo activo y 12 en el grupo control, evaluando los efectos clínicos e inmunológicos de la inmunoterapia con Pru p 3 en pacientes con reacciones sistémicas con melocotón y cacahuete. También es superior a la muestra de la tesis de Alejandra Gómez-Pérez (2021). En ella se estudia la tolerancia, efectividad y parámetros inmunológicos en un grupo activo de 25 pacientes comparado con un grupo control de 14 pacientes (99). Esta diferencia en el tamaño muestral refuerza la representatividad de nuestra cohorte (61 pacientes en el grupo activo y 14 en el grupo control) y aporta mayor robustez estadística a nuestros hallazgos. A continuación, presentamos el análisis DAFO del diseño de nuestro estudio (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades). Comencemos con el análisis interno.

Fortalezas (internas)

- Tamaño muestral relativamente amplio: comparado con estudios similares (Gómez 2017 y González Pérez 2021). Refuerza la representatividad y fiabilidad estadística.
- Enfoque novedoso: inclusión de pacientes con anafilaxia grave. Seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con SLIT-melocotón®. Co-sensibilización a otras proteínas de defensa vegetal.
- Homogeneización del seguimiento: utilización de herramientas validadas FAQLQ y oFASS para medir la gravedad y la calidad de vida, asegurando consistencia en la evolución.
- Disminución de la variabilidad clínica al utilizar un protocolo validado por el hospital desde 2014 para unificar el manejo y seguimiento anual de los pacientes.
- Análisis molecular: la inclusión del análisis molecular en nuestro estudio es un punto fuerte, diferenciando entre sensibilización de especie específica y reactividad cruzada. De esta forma, se personaliza la introducción de alimentos y mejora la comprensión de los mecanismos inmunológicos involucrados. Tres pacientes con síndrome LTP tenían sensibilización adicional a proteínas de almacenamiento. En estos tres pacientes hemos personalizado el tratamiento y se ha prohibido específicamente la nuez y han tolerado el resto de los frutos secos tras la inmunoterapia con SLIT-melocotón®. De forma cuantitativa la IgE específica a Jug r 2



fue de 0.4; 0.4 y 2.3 ISU respectivamente. Otros 6 de 61 pacientes con síndrome LTP, estaban sensibilizados concomitantemente a profilina (*Bet v 2*) y polcalcina (*Bet v 4*) del abedul. Incluir a estos pacientes podría ser una fortaleza y arroja resultados para este grupo sensibilizados a varios panalérgenos, que habitualmente son excluidos en otros estudios (129).

Debilidades (internas)

- Limitaciones de la muestra: aunque el tamaño muestral es relativamente amplio, los pacientes provienen de un único centro. Esto limita la generalización de los resultados a otras poblaciones.
- Criterios de exclusión: La exclusión de pacientes con síntomas leves o reacciones adversas tempranas a la inmunoterapia, podría sesgar los resultados hacia los casos más graves, lo que podría no representar toda la gama de presentación del síndrome LTP.
- Pérdida de seguimiento: al tratarse un estudio a largo plazo, existen sesgos por pérdida de datos al perder el seguimiento en un porcentaje de los pacientes de la muestra.
- Estudio ambispectivo: los pacientes son seguidos en la consulta monográfica de LTP en el tiempo, a pesar de haber comenzado la inmunoterapia en años anteriores al inicio de la recopilación de datos de este estudio (2020).
- El grupo control nos sirve para comparar valores inmunológicos, pero muchos de ellos no llegaron a completar los cuestionarios de calidad de vida. Sesgo de pérdida de datos.



Oportunidades (externas)

- Existe un creciente interés en la investigación sobre la alergia alimentaria, lo que podría aumentar la relevancia y el impacto de mi trabajo dentro de la comunidad científica.
- La posibilidad de colaborar con otros grupos de investigación sobre LTP y alérgenos vegetales abre nuevas oportunidades para expandir mi análisis y enriquecer mis resultados.
- Cada vez más, la población mundial exigirá cambios en las políticas gubernamentales para que procuren un cuidado óptimo de la naturaleza y todo cuanto ella produce.
- Mayor relevancia de las unidades de Alergología en los Hospitales, con el fin de atender la demanda de los pacientes afectados por el síndrome LTP.

Amenazas (Externas)

- La alta demanda de atención en consultas médicas especializadas puede limitar el tiempo y los recursos disponibles para llevar a cabo investigaciones científicas.
- El calentamiento global podría tener un impacto en las proteínas LTP, ya que el estrés térmico inducido por el aumento de las temperaturas podría alterar la expresión de estas proteínas en las frutas. Bajo condiciones de estrés, las LTP podrían experimentar cambios conformacionales o mutaciones que incrementen su expresión en la superficie de las frutas.
- El impacto del cambio climático incide y tiene un reflejo en la composición de los alimentos. Es una preocupación creciente, ya que las condiciones climáticas pueden afectar a la alergenicidad de las LTP y por consiguiente a la de los alimentos





8. CONCLUSIONES

CONCLUSIÓN 1

La inmunoterapia con SLIT-melocotón® ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con síndrome LTP comparado con el grupo control. Reduce la ansiedad, el miedo y las limitaciones sociales asociadas a la enfermedad. Sus beneficios se mantuvieron hasta cinco años tras suspender el tratamiento, reflejándose tanto en la puntuación global como en cada uno de sus dominios.

CONCLUSIÓN 2

El dominio del cuestionario que mostró un descenso más lento y que no mejora al compararlo con el grupo control fue “riesgo de exposición accidental”, reflejando una carga significativa de ansiedad en los pacientes debido a la falta de control sobre lo que ingieren. Para abordar e intentar aliviar estos factores de estrés, reducir la incertidumbre debería ser un objetivo principal de los profesionales de la salud que trabajan con pacientes con alergia alimentaria.

CONCLUSIÓN 3

La comparación intergrupar de la población estudiada según la duración del tratamiento (tres, dos y un año de tratamiento) concluye que un año de tratamiento con SLIT-melocotón® es suficiente para mejorar la calidad de vida y reducir los niveles de IgE específica a Pru p 3 y aumentar la IgG4 a Pru p 3, con efectos mantenidos hasta cinco años tras la suspensión del tratamiento.



CONCLUSIÓN 4

Los niveles de IgE específica a Pru p 3 alcanzan su descenso más significativo **tras dos años** de la prueba de provocación con zumo. Este descenso en la IgE específica a Pru p 3 fue estadísticamente significativo en el grupo activo comparado con el valor inicial y se mantuvo hasta cinco años tras haber suspendido el tratamiento.

CONCLUSIÓN 5

Las provocaciones con alimentos para el diagnóstico mejoran la calidad de vida de los pacientes con provocación negativa. La intervención del alergólogo proporciona un efecto de seguridad al conocer el diagnóstico adecuado.

CONCLUSIÓN 6

La disminución de IgE específica a Pru p 3 en los pacientes tratados fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo control. Estos resultados indican que SLIT-melocotón® reduce la sensibilización a *Pru p 3*, lo que respalda su eficacia en la modulación de la respuesta alérgica a alimentos que contienen LTP. La significancia estadística obtenida refuerza la hipótesis que la inmunoterapia es una opción terapéutica efectiva para pacientes con síndrome LTP.

CONCLUSIÓN 7

El análisis de la IgG4 a Pru p 3 muestra una variación **bifásica** con un aumento significativo al año y otro a los 3 años tras suspender la inmunoterapia. Estos resultados confirman la efectividad a largo plazo del tratamiento con *Pru p 3* y su correlación con la tolerancia alimentaria. El aumento de IgG4 Inicial tras el tratamiento comparado con el grupo control no llega a ser estadísticamente significativo.



CONCLUSIÓN 8

La discordancia entre los resultados de las pruebas cutáneas, la tolerancia a los alimentos y el análisis molecular sugiere que la reactividad observada en la piel está influenciada por la sensibilización a panalérgenos, como la LTP. Estos test no parecen ser el método más adecuado para el diagnóstico y deberíamos evitar dichas pruebas en estos pacientes.

CONCLUSIÓN 9

La prueba de provocación oral con zumo de melocotón® fue bien tolerada por todos los pacientes del grupo activo. La introducción de los alimentos previamente problemáticos fue exitosa en todos los pacientes. Solo 2 de los 61 pacientes tuvieron anafilaxias graves con nuevos alérgenos, que no estaban relacionados con LTP. Una se hizo alérgica al wasabi y otra a la soja. Esto subraya la importancia de mantener el tratamiento de rescate en estos pacientes.

CONCLUSIÓN 10

Los dominios con mayor significancia estadística en el descenso de la puntuación fueron “impacto emocional” y “evitación del alérgeno”. Estas preguntas hacen referencia a la preocupación constante por los alimentos, la interrupción de la vida social, la carga adicional en las interacciones sociales y la necesidad de explicar las alergias. Estos resultados deben guiar el desarrollo de estrategias de tratamiento y apoyo para mejorar no sólo la salud física, sino también el bienestar psicológico y social de los pacientes.





9. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clemens von Pirquet, pediatra austríaco que acuñó el término “alergia”. Arthur F. Coca, quien introdujo el término “atopia”.....	27
Figura 2. Clasificación de la hipersensibilidad a los alimentos.....	31
Figura 3. Representación del anticuerpo Inmunoglobulina E.....	32
Figura 4. Representación gráfica del mastocito. Entrecruzamiento de dos moléculas de IgE con el alérgeno para la desgranulación del mastocito.....	33
Figura 5. Mecanismos de hipersensibilidad tipo I.....	34
Figura 6. Clasificación de la alergia alimentaria.....	36
Figura 7. Mapamundi sensibilización a LTP.....	39
Figura 8. Familias de proteínas PR y su funcionalidad.....	41
Figura 9. Mapa de árbol. División taxonómica de las plantas y las proteínas PR con capacidad alérgica.....	42
Figura 10. Listado taxonómico de las proteínas PR con capacidad alérgica.....	43
Figura 11. Representación esquemática de la respuesta de defensa de las LTP en una célula vegetal.....	46
Figura 12. Representación gráfica del alérgeno nsLTP de cuatro Rosáceas: melocotón, albaricoque, manzana y cereza.....	50
Figura 13. Cronograma del diseño del estudio. Visitas a las consultas.....	65
Figura 14. Seguimiento del paciente tras suspender el tratamiento. Visitas.....	65
Figura 15. Línea del tiempo. Meses de tratamiento SLIT® equivalencia con una pieza de melocotón.....	67
Figura 16. FASS. Fuente: “Development and validation of the Food Allergy Severity Score” (72).....	75
Figura 17. Instrucciones para contestar los ítems del cuestionario FAQLQ.....	76
Figura 18. Ítems del 1 al 12 cuestionario FAQLQ.....	77



Figura 19. Ítems del 13 al 29 del cuestionario FAQLQ.....	78
Figura 20. Diagrama de quesitos. Muestreo. Motivo de exclusión.....	85
Figura 21. Diseño del estudio. Diagrama de flujo.	86
Figura 22. Distribución del grupo activo según los años de tratamiento con inmunoterapia.	88
Figura 23. Representación gráfica de la muestra según la edad.....	89
Figura 24. Representación gráfica de la muestra según el sexo	89
Figura 25. Diagrama de barras. Grado de severidad FASS	90
Figura 26. Diagrama de barras. Representación de la muestra FASS score <3 versus ≥3.....	92
Figura 27. Gráfica en la que se representan los alimentos desencadenantes y el número de pacientes.....	93
Figura 28. Distribución de la muestra según FASS vs. Cofactores.....	95
Figura 29. FASS vs representación colorimétrica de los cofactores.....	96
Figura 30. Representación gráfica de la distribución de la muestra según los cofactores	97
Figura 31. Pruebas cutáneas con neumalérgenos. Resultados positivos. Grupo activo.....	97
Figura 32. Gráfico de barras. Pruebas cutáneas para alimentos. Grupo activo.....	100
Figura 33. Gráfico de barras. Resultado análisis molecular.	101
Figura 34. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3. Comparación por años de tratamiento.....	105
Figura 35. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Comparación por años de tratamiento	106
Figura 36. Gráfico de barras. Evolución a lo largo de los años de la puntuación del cuestionario de calidad de vida FAQLQ.....	109
Figura 37. Diagrama de cajas. Puntuación FAQLQ Inicial vs Post-provocación en los pacientes tratados con SLIT-melocotón®.....	110
Figura 38. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 1 año Post-provocación.....	111
Figura 39. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 2 años Post-provocación	112
Figura 40. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 3 años Post-provocación	112



Figura 41. Diagrama de cajas. FAQLQ Inicial vs. 4 años Post-provocación	113
Figura 42. FAQLQ Inicial versus 5 años Post-provocación.....	113
Figura 43. Diagrama de cajas. FAQLQ 1 año vs. 2 años Post-provocación.....	114
Figura 44. Diagrama de cajas. FAQLQ anual comparado con su consecutivo.....	115
Figura 45. Puntuación del FAQLQ CASOS vs. CONTROLES	116
Figura 46. Bloque A. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” comparado por años de tratamiento.....	120
Figura 47. Gráfico de barras. Evolución de la puntuación en la “evitación del alérgeno” a lo largo de los años.....	121
Figura 48. Diagrama de cajas. Valores del dominio “evitación del alérgeno” Inicial vs. Post-provocación	121
Figura 49. Diagrama de cajas. Valores del dominio “evitación del alérgeno” 1 año vs. 2 años Post-provocación.....	122
Figura 50. Valores del dominio “evitación del alérgeno” con su año consecutivo.	122
Figura 51. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 1 año Post-provocación..	123
Figura 52. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 2 años Post-provocación.	124
Figura 53. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 3 años Post-provocación	124
Figura 54. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 4 años Post-provocación	125
Figura 55. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 5 años Post-provocación.	125
Figura 55. Diagrama de cajas. “Evitación del alérgeno” CASOS vs CONTROLES	126
Figura 57. Bloque B. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” comparado por años de tratamiento. Grupo activo.....	130
Figura 58. Gráfico de barras. Evolución de la puntuación “impacto emocional” a lo largo de los años.....	130
Figura 59. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs Post-provocación	131
Figura 60. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 1 año Post-provocación	132



Figura 61. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs 2 años Post-provocación.....	133
Figura 62. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 3 años Post-provocación.....	133
Figura 63. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 4 años Post-provocación.....	134
Figura 64. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” Inicial vs. 5 años Post-provocación.....	134
Figura 65. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” 1 año vs 2 años Post-provocación.....	135
Figura 66. Diagrama de cajas. “Impacto emocional” valor anual comparado con su consecutivo.....	136
Figura 67. Diagrama de cajas. Dominio “impacto emocional” CASOS vs. CONTROLES.....	137
Figura 68. Bloque C. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” comparación por años de tratamiento.....	140
Figura 69. Gráfico de barras. Evolución de la puntuación “riesgo de exposición accidental” a lo largo de los años.....	141
Figura 70. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. Post-provocación.....	142
Figura 71. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial versus 1 año Post-provocación.....	143
Figura 72. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 2 años Post-provocación.....	143
Figura 73. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 3 años Post-provocación.....	144
Figura 74. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 4 años Post-provocación.....	144
Figura 75. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 5 años Post-provocación.....	145
Figura 76. “Riesgo de exposición accidental” comparaciones anuales consecutivas.....	146
Figura 77. Diagrama de cajas. “Riesgo de exposición accidental” CASOS vs CONTROLES.....	147



Figura 78. Bloque D. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Comparación por años de tratamiento.....	150
Figura 79. Gráfico de barras. “Salud relacionada con la alergia alimentaria”. Evolución a lo largo de los años.....	151
Figura 80. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial vs. Post-provocación	152
Figura 81. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial vs. 1 año Post-provocación	153
Figura 82. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 2 años Post-provocación.....	154
Figura 83. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 3 años Post-provocación.....	154
Figura 84. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 4 años Post-provocación.....	155
Figura 85. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 5 años Post-provocación.....	155
Figura 86. Diagramas de cajas. Dominio “salud relacionada con la alergia alimentaria” comparación anual consecutiva.....	156
Figura 87. Diagrama de cajas. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” CASOS vs. CONTROLES.....	157
Figura 88. Diagrama de cajas. Análisis de la variabilidad de la IgE específica a Pru p 3 CASOS vs CONTROLES	160
Figura 89. IgE a Pru p 3 Comparación por años de tratamiento	161
Figura 90. Gráfico de barras. Evolución IgE Pru p 3 a lo largo de los años.....	162
Figura 91. Diagrama de cajas. Comparación de la IgE Pru p 3 Inicial vs. Post-provocación...	162
Figura 92. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. un año Post-provocación.....	163
Figura 93. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. dos años Post-provocación	164



Figura 94. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. tres años Post-provocación	165
Figura 95. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. cuatro años Post-provocación.....	165
Figura 96. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 Inicial vs. cinco años Post-provocación.....	166
Figura 97. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 un año vs. dos años Post-provocación.....	167
Figura 98. Diagrama de cajas. IgE Pru p 3 comparación consecutiva entre años	168
Figura 99. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 entre grupos de tratamiento	171
Figura 100. Gráfico de barras. Evolución de la IgG4 a Pru p 3 a lo largo de los años	172
Figura 101. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial comparado vs. Post-provocación	172
Figura 102. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 CASOS vs. CONTROLES.....	173
Figura 103. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs Post-provocación	174
Figura 104. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. un año Post-provocación	175
Figura 105. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs dos años Post-provocación.....	175
Figura 106. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs tres años Post-provocación.....	176
Figura 107. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs cuatro años Post-provocación	176
Figura 108. Diagrama de cajas. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs cinco años Post-provocación	177
Figura 106. IgG4 a Pru p 3 tres años vs. cuatro años Post-provocación	178
Figura 107. Valores de IgG4 a Pru p 3 comparación con años consecutivos	179
Figura 108. Diagrama de cajas. IgE total Inicial versus Post-provocación.....	182
Figura 109. Gráfico de barras. Evolución de la IgE total a lo largo de los años.....	182
Figura 110. Diagrama de cajas. IgE total CASOS vs. CONTROLES.....	183
Figura 111. Diagrama de cajas. IgE total Post-provocación versus 1 año Post-provocación	184
Figura 112. Diagrama de cajas. IgE total un año versus dos años Post-provocación.....	184
Figura 113. Diagrama de cajas. IgE total. Comparación con sus años consecutivos.....	186





10. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Nomenclatura aceptada para los alérgenos según la WHO/IUIS	47
Tabla 2. Pauta ultrarápida de SLIT-melocotón®. Un día.....	68
Tabla 3. Pauta rápida de SLIT-melocotón®. Dos días.	68
Tabla 4. Fase I. 1º día PCB + Zumo.....	73
Tabla 5. Fase II. 2º día Zumo: total 340 ml	74
Tabla 6. Dominios. Clasificación preguntas que engloban los dominios en el cuestionario FAQLQ(93).....	79
Tabla 7. Distribución muestral según la duración en años de tratamiento con SLIT-melocotón®	88
Tabla 8. Representación de la muestra según la edad de los pacientes	89
Tabla 9. Representación de la muestra según el sexo	89
Tabla 10. Distribución de la población según el grado de severidad FASS	90
Tabla 11. Representación de la muestra según el grado de severidad FASS	92
Tabla 12. Distribución de la muestra según el alimento desencadenante de la reacción más grave	92
Tabla 13. Resultado de las pruebas cutáneas a pólenes, grupo activo.....	98
Tabla 14. Síntomas respiratorios. Grupo activo versus grupo control.....	99
Tabla 15. Microarray de pacientes sensibilizados de forma concomitante a Jug r 2.....	102
Tabla 16. Microarray de pacientes sensibilizados de forma concomitante a Jug r 1.....	102
Tabla 17. Microarray positivo para Jug r 3 con resultado negativo para Pru p 3	102
Tabla 18. Características del grupo control.....	104
Tabla 19. Comparación intergrupar según los años de tratamiento de IgE Pru p 3 Inicial vs Post-provocación.....	105



Tabla 20. Comparación intergrupar según los años de tratamiento de la IgG4 a Prup 3 Inicial vs Post-provocación.....	106
Tabla 21. Comparación de la puntuación del FAQLQ inicial vs post-provocación en los pacientes tratados con ITE	110
Tabla 22. FAQLQ global inicial vs un año Post-provocación.....	111
Tabla 23. FAQLQ global Inicial vs. 2 años Post-provocación	112
Tabla 24. FAQLQ global Inicial vs. 3 años Post-provocación	112
Tabla 25. FAQLQ global Inicial vs. 4 años Post-provocación	113
Tabla 26. FAQLQ global Inicial vs. 5 años Post-provocación	113
Tabla 27. FAQLQ 1 año vs. 2 años Post-provocación	114
Tabla 28. Comparación FAQLQ CASOS vs CONTROLES.	116
Tabla 29. Variación intergrupar del dominio “evitación del alérgeno”	120
Tabla 30. Valores del dominio “evitación del alérgeno” Inicial vs Post-provocación	121
Tabla 31. “Evitación del alérgeno” 1 año vs. 2 años Post-provocación	122
Tabla 32. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 1 año Post-provocación.....	123
Tabla 33. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 2 años Post-provocación	124
Tabla 34. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 3 años Post-provocación	124
Tabla 35. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 4 años Post-provocación	125
Tabla 36. “Evitación del alérgeno” Inicial vs. 5 años Post-provocación	125
Tabla 37. “Evitación del alérgeno” Pacientes tratados con inmunoterapia vs. pacientes sin tratamiento.....	126
Tabla 38. Comparación “Impacto emocional” entre grupos según la duración del tratamiento	130
Tabla 39. “Impacto emocional” Inicial vs Post-provocación	131
Tabla 40. “Impacto emocional” Inicial vs. 1 año Post-provocación	132



Tabla 41. “Impacto emocional” Inicial vs. 2 años Post-provocación.....	133
Tabla 42. “Impacto emocional” Inicial vs. 3 años Post-provocación.....	133
Tabla 43. Valores del dominio “Impacto emocional” Inicial vs 4 años Post-provocación	134
Tabla 44. “Impacto emocional” Inicial vs. 5 años Post-provocación.....	134
Tabla 45. “Impacto emocional” Un año versus dos años Post-provocación.....	135
Tabla 46. Comparación “Impacto emocional” casos versus controles	137
Tabla 47. “Riesgo de exposición accidental” comparación por años de tratamiento.	140
Tabla 48. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs Post-provocación	142
Tabla 45. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs un año Post-provocación.....	143
Tabla 49. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs 2 años Post-provocación.....	143
Tabla 50. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 3 años Post-provocación.....	144
Tabla 51. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 4 años Post-provocación.....	144
Tabla 52. “Riesgo de exposición accidental” Inicial vs. 5 años Post-provocación.....	145
Tabla 53.”Riesgo de exposición accidental” casos versus controles.....	147
Tabla 54. “Salud relacionada con alergia a alimentos”. Comparación por años de tratamiento.....	150
Tabla 55. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial versus Post-provocación....	152
Tabla 56. “Salud relacionada con la alergia alimentaria” Inicial vs. un año Post-provocación	153
Tabla 57. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 2 años Post-provocación..	154
Tabla 58. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 3 años Post-provocación..	154
Tabla 59. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 4 años Post-provocación..	155
Tabla 60. “Salud relacionada con alergia a alimentos” Inicial vs. 5 años Post-provocación..	155
Tabla. 61. Salud relacionada con la alergia alimentaria CASOS vs. CONTROLES.	157
Tabla 62. IgE específica a Pru p 3 CASOS vs CONTROLES	160



Tabla 63. Análisis de la variabilidad intergrupala de la IgE específica a Pru p 3	161
Tabla 64. Valores de IgE específica a Pru p 3 Inicial versus la obtenida Post-provocación. ...	162
Tabla 65. Valores de IgE Pru p 3 Inicial versus un año Post-provocación	163
Tabla 66. Niveles de IgE Pru p 3 Inicial vs. dos años Post-provocación.....	164
Tabla 67. IgE Pru p 3 Inicial vs. tres años Post-provocación.....	165
Tabla 68. IgE Pru p 3 Inicial vs. cuatro años Post-provocación	165
Tabla 69. IgE Pru p 3 Inicial vs. cinco años Post-provocación	166
Tabla 70. IgE Pru p 3 un año vs. dos años Post-provocación	167
Tabla 71. IgE específica a Pru p 3 dos años vs. tres años post provocación	167
Tabla 72. IgE específica a Pru p 3 tres años vs. cuatro años post provocación.....	167
Tabla 73. IgE específica a Pru p 3 cuatro vs. cinco años post provocación	167
Tabla 74. Valores de la IgG4 a Pru p 3 entre grupos de tratamiento	171
Tabla 75. Valores de IgG4 Inicial vs Post-provocación	172
Tabla 76. Análisis de la variabilidad IgG4 Pru p 3 CASOS vs CONTROLES.....	173
Tabla 77. Valores de IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. Post-provocación	174
Tabla 78. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. un año Post-provocación	175
Tabla 79. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs. dos años Post-provocación.....	175
Tabla 80. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs valores a los 3 años post-provocación.....	176
Tabla 81. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs los valores a los 4 años Post-provocación	176
Tabla 82. IgG4 a Pru p 3 Inicial vs cinco años Post-provocación.	177
Tabla 83. IgG4 a Pru p 3 tres años vs. cuatro años Post-provocación.....	178
Tabla 84. IgE total Inicial versus Post-provocación	182
Tabla 85. IgE total variabilidad CASOS versus CONTROLES	183
Tabla 86. IgE total Post-provocación vs. un año.....	184
Tabla 87. IgE total un año versus dos años Post-provocación	184



Tabla 88. IgE total dos años con tres años Post-provocación	185
Tabla 89. IgE total tres años con cuatro años Post-provocación	185
Tabla 90. IgE total cuatro años con cinco años Post-provocación	185



11.ANEXOS

ANEXO A. DOSIER DEL “PROTOCOLO SÍNDROME LTP” DEL HOSPITAL REINA SOFÍA DE MURCIA.

Autores

Antonio Carbonell Martínez

Ana Isabel Escudero Pastor

Cristina Navarro Garrido

Juan Carlos Miralles



SÍNDROME LTP EN LA SECCIÓN DE ALERGIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA DE MURCIA



Autores:
Antonio Carbonell Martínez
Ana Isabel Escudero Pastor
Cristina Navarro Garrido
Juan Carlos Miralles López

2. Desarrollo del proyecto

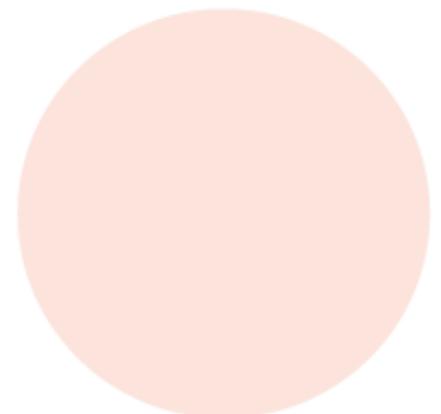
Desde el año 2008 hemos ido observando un aumento progresivo del número de pacientes sensibilizados a alimentos vegetales, particularmente frutas de la familia *Rosaceae*. Este hecho ha podido constatarse en todos los Servicios de Alergología de nuestra región.

Dado que nuestro hospital proporciona cobertura sanitaria a una zona amplia de huerta, es frecuente encontrar pacientes con sensibilización a pólenes, alimentos vegetales y ambos. Así pues, en un primer acercamiento detectamos que los pacientes con hipersensibilidad a LTP de melocotón presentaban las siguientes características especiales:

- Manifestaciones clínicas potencialmente graves.
- Amplia variedad de alimentos que pueden estar implicados.
- Importante repercusión en la calidad de vida.
- Asociación frecuente de comorbilidades de tipo emocional, tales como ansiedad, angustia e incluso depresión.

De este modo, partiendo de la Práctica Clínica Habitual y de nuestra experiencia a lo largo de estos años, hemos diseñado el nuevo protocolo del síndrome LTP 2023 del H. Gral. Univ. Reina Sofía de Murcia.

- Actualmente no se dispone de criterios uniformes de diagnóstico/ actitud terapéutica.
- El objetivo fundamental de este protocolo es el abordaje y el control evolutivo de los pacientes alérgicos a LTP para proporcionarles una mejor atención, dada la complejidad de la patología descrita.



3. Protocolo

Criterios de inclusión para la aplicación del protocolo y derivación a consulta de LTP, desde la consulta general:

1. Anafilaxia, Urticaria-angioedema por sensibilización a LTP (Prick o IgE específica positivos) con sensibilización a varios alimentos y limitación dietética.
2. SAO con sensibilización LTP a múltiples alimentos y afectación de la calidad de vida.

- Realizar H⁺ Clínica completa
- Clasificar según FASS 5 (Anexo 1)
- Solicitar:
 - Analítica general
 - PC alimentos y neumolérgenos
 - IgE específica Pru p 3 y Pru p 7
 - IgE total basal
 - IgG4 a Pru p 3
 - Microarray ISAC/ALEX-Macroarray
 - Triptasa (si anafilaxia)
- Entregar:
 - Listado de alimentos (Anexo 2)
 - Test de calidad de vida FAQLQ - AF. DOMINIOS (Anexo 3)
 - Cuestionario SF-12 sobre el estado de salud (Anexo 4)
 - Remitir a Consulta LTP



CONSULTA DE LTP

• Consulta LTP 1ª visita

- Completar historia y pruebas complementarias.
- Motivo de Consulta FASS 5 (Alergia a alimentos).
- Síntomas respiratorios (Rinitis, Asma).
- Alimentos implicados , clínica de las reacciones, cofactores.
- Alimentos que no come por miedo.
- Evaluar FAQLQ-DOMINIOS, SF-12, listado de Alimentos .
- Pruebas cutáneas con alimentos comerciales y naturales + neumóalérgenos.
- Solicitar ALEX - ISAC (solicitar informar parámetros de investigación).
- Dieta de exclusión, Medicación de emergencia.

• Consulta LTP

- Revisión de resultados (ALEX - ISAC).
- Comprobar FAQLQ, SF12, Lista de alimentos.
- Comprobar, Diagnóstico principal y secundarios.
- Valorar tolerancia con alimentos que no come por dudas o miedo.
- Dieta de exclusión.

• Consulta LTP 2ª Visita

Indicación de IT SLIT melocotón tras revisar resultados:

1. Reacciones anafilácticas repetidas.
2. Anafilaxia aislada con reacciones más leves con otros alimentos.
3. Urticaria-angioedema con múltiples alimentos.
4. Afectación de la calidad de vida por restricción dietética.

Al inicio de la inmunoterapia solicitar la IgG4 a Pru p 3 (si no la tiene pedida) y una interconsulta si es necesario a Nutrición , Psiquiatría u otro servicio.

Entregar la solicitud y receta de la vacuna.

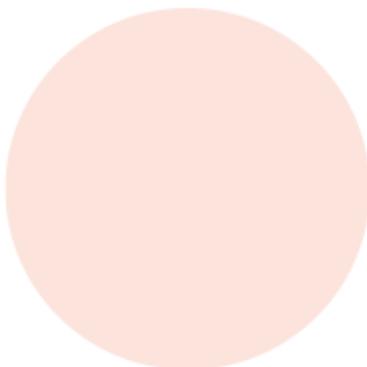
Dar teléfono de enfermería para que avise cuando la ha recibido y citar para el inicio de SLIT Melocotón.

• Inmunoterapia especificación con Pru p 3

- Se lleva a cabo con SLIT MELOCOTÓN ALK-ABELLÓ LABS 24,25.
- Es un tratamiento sublingual, compuesto por Extracto Alergénico de melocotón, estandarizado biológicamente y con su alérgeno mayoritario Pru p 3 cuantificado en microgramos (50µg/ml).

• Extracto estandarizado de tratamiento

- Cada vial 4 (mantenimiento) contiene 2ml, equivalen a 100µg de Pru p3.
- La dosis diaria es de 4 gotas y son dosis acumulativas.
- Dosis de mantenimiento diaria que toma un paciente es de 10µg de Pru p3.
- 1 melocotón de 160g contiene Pru p 3 en un rango de 1-4mg.
- El valor medio es de 2mg de pru p3 por pieza. Dado que el paciente toma cada día aproximadamente 1/200 parte de un melocotón, necesitaría de 6 a 7 meses, para llegar a dosis acumulativa de una pieza de melocotón de unos 160g.



- Pautas de administración

- Pauta lenta de SLIT melocotón (Figura 1).
- Pauta rápida de SLIT melocotón (Figura 2).
- Pauta ultrarrápida de SLIT melocotón (Figura 3).

DÍAS	VIAL	Nº GOTAS	INTERVALO
DÍA 1	Vial 1	1	15 min
		10	15 min
	Vial 2	1	15 min
		10	15 min
DÍA 2	Vial 3	1	15 min
		10	15 min
DÍA 3	Vial 4	1	15 min
		2	15 min
		5	15 min
		10	15 min
DÍA 4	Vial 4	20	30 min

Figura 1. Pauta lenta de SLIT Melocotón

DÍAS	VIAL	Nº GOTAS	INTERVALO
DÍA 1	Vial 1	1	15 min
		10	15 min
	Vial 2	1	15 min
		10	15 min
	Vial 3	1	15 min
		10	30 min
DÍA 2	Vial 4	1	15 min
		2	15 min
		4	15 min
		8	30 min
		10	60 min

Figura 2. Pauta Rápida de SLIT Melocotón

DÍAS	VIAL	Nº GOTAS	INTERVALO	
DÍA 1	Vial 1	1	15 min	
		10	15 min	
	Vial 2	1	15 min	
		10	15 min	
	Vial 3	1	15 min	
		10	15 min	
	Vial 4	1	15 min	
		2	15 min	
			4	15 min

Figura 3. Pauta Ultrarrápida de SLIT Melocotón

- Tratamiento adicional

Si no se consigue que el paciente tolere la administración del extracto, tiene reacciones anafilácticas de repetición con la ingestión de alimentos vegetales, a pesar de la dieta y evitar los cofactores y/o tiene franco deterioro de su calidad vida:

- Se administrará Omalizumab en función de la IgE total y a los 4 meses, recomenzaremos la IMT con Pru p 3.
- Si tolera la administración de Extracto de Pu p3 +Omalizumab no se retira este último hasta 3 meses antes de hacer la provocación.

- Revisiones rutinarias

Se realizaran revisiones periódicamente en las consultas individualizadas para cada paciente.

- Consulta LTP 3ª Visita: 6 meses de ITE

Comprobar la tolerancia de la vacuna

Ver variaciones en alimentos/dieta. Si la cumple o ha introducido algún alimento.

Solicitar analítica que se realizará para la próxima revisión, cuando lleve un año de inmunoterapia.

- Consulta LTP 4ª Visita: 1 año de ITE

Control analítico: IgE total, IgE Pru p 3, IgG4 Pru p 3.

Citar para prueba de provocación con melocotón simple ciego.



PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL CON MELOCOTÓN

- La provocación es simple ciego y se realiza en dos días consecutivos.
- Hasta la fecha la hemos realizado en el área de provocaciones.
- Limitación temporal: debemos disponer de melocotones y si no disponemos de ellos se realizará con zumo granini..

1º día Zumo + Batido: Total 135 ml.

Yogurt macedonia DANONE batido + Zumo Granini Melocotón

Pasos		Dosis	Tiempo	Microgramos	Microgramos acumulados
1	Yogurt	5 ml	15 min	-	-
2	Yogurt	10 ml	15 min	-	-
3	Yogurt + Zumo	5 + 5 ml	15 min	30 µg	30 µg
4	Yogurt + Zumo	10 + 10 ml	15 min	60 µg	90 µg
5	Yogurt + Zumo	15 + 15 ml	15 min	90 µg	180 µg
6	Yogurt + Zumo	30 + 30 ml	60 min	180 µg	360 µg

2º día. Mezcla activa: Total 340 ml.

Zumo melocotón Granini- µg acumulativos de LTP: 2040 µg

Pasos	Dosis	Tiempo	Microgramos	Microgramos acumulados
1	60 ml	15 min	360 µg	360 µg
2	80 ml	15 min	480 µg	840 µg
3	100 ml	15 min	600 µg	1440 µg
4	100 ml	60 min	600 µg	2040 µg

Si Prueba de provocación NEGATIVA: Superada

- Añadir zumo de melocotón (100 ml/3 x semana). Si buena tolerancia, suspender IT 1 mes después.
- Iniciar introducción de alimentos:
 - En el hospital:
 - Alimentos con los que nunca haya tenido reacción, con Prick Test/IgE específica positivas.
 - Alimentos que le hayan provocado síntomas
 - Urticaria-angioedema
 - Síntomas sistémicos (anafilaxia)
 - Hospital/Domicilio: SAO

Si prueba de provocación POSITIVA: No superada. Continuar con IT hasta el próximo año



RESULTADOS PRELIMINARES DE TOLERANCIA A INMUNOTERAPIA CON EXTRACTO DE PRU P 3

Resultados preliminares con la administración de SLIT-MELOCOTÓN ALK-ABELLÓ:

- Pauta rápida deglutida: 85,71% de nuestros pacientes con buena tolerancia.
- Pauta lenta: 9,52% reacciones leves/moderadas.
- Actualmente en nuestro servicio se utiliza preferentemente la pauta ultrarrápida de administración en un día. Pendiente de tabular.

CONSULTA LTP. 5ª Visita:

18 meses tras iniciar IT, 6 meses tras la prueba de provocación

- Comprobar que tolera y toma zumo de melocotón
- Ver variaciones/ introducción de alimentos y tolerancia en alimentos. Actualizar listado
- Evaluación del cuestionario FAQLQ

CONSULTA LTP. 6ª Visita:

24 meses tras iniciar IT, 6 meses tras la 5ª visita, 12 meses tras la provocación

- Ver variaciones/ introducción de alimentos y tolerancia a alimentos. Actualizar listado
- Test calidad vida FAQLQ
- Control analítico: IgE total, IgE Pru p 3, IgG4 Pru p 3

CONSULTA LTP 7ª Visita:

36 MESES (3 AÑOS DESDE INICIO DE LA IT)

- Ver variaciones/ introducción de alimentos y tolerancia a alimentos. Actualizar listado
- Test calidad vida FAQLQ
- Control analítico: IgE total, IgE Pru p 3, IgG4 Pru p 3

CONSULTA LTP 8ª Visita:

48 MESES (4 AÑOS DESDE INICIO DE LA IT)

- Ver variaciones/ introducción de alimentos y tolerancia a alimentos. Actualizar listado
- Test calidad vida FAQLQ
- Control analítico: IgE total, IgE Pru p 3, IgG4 Pru p 3

CONSULTA LTP. 9ª Visita:

60 MESES (5 AÑOS DESDE INICIO DE LA IT)

- Ver variaciones/ introducción de alimentos y tolerancia a alimentos. Actualizar listado
- Test calidad vida FAQLQ
- Control analítico: IgE total, IgE Pru p 3, IgG4 Pru p 3
- **Alta / Visita 5 años**



CONCLUSIONES

1.

La sensibilización a LTP de melocotón o Pru p 3 es una patología prevalente, con tendencia al aumento en nuestra área sanitaria y frecuentemente asociada con manifestaciones clínicas severas. Estos hallazgos concuerdan con las publicaciones que se han consultado en las que se describe a este alérgeno como relevante en los países del área mediterránea.

2.

Los alérgicos a LTP suponen un alto porcentaje de los pacientes que acuden a consultas de alergología en nuestra región.

3.

El riesgo de padecer alergia alimentaria por sensibilización a Pru p 3 LTP de melocotón se multiplica por 4 cuando los pacientes presentan antecedentes familiares de alergia positivos.

4.

Las técnicas empleadas de forma rutinaria en la consulta, es decir, la prueba cutánea (Prick test) y la determinación de IgE específica en sangre (ImmunoCAP® ISAC®), han resultado equiparables en cuanto al rendimiento diagnóstico. No obstante no deberían ser excluyentes sino complementarias y teniendo presente siempre que todo procedimiento diagnóstico-terapéutico comienza por la obtención de una buena Historia Clínica.

5.

Es importante recoger en la Historia clínica la implicación de cofactores entre ellos los AINEs, que son los más frecuentemente implicados. Este hecho apoya la necesidad, al realizar la anamnesis, de considerar la posible implicación de un AINE en la aparición de reacciones alérgicas tras la ingestión de alimentos y obligaría a realizar el estudio de tolerancia oral para valorar la existencia o no de sensibilización a los alimentos implicados.

6.

Hasta el momento no existe un método específico de abordaje para estos pacientes por lo que presentamos un protocolo consensuado y de fácil manejo que garantiza la valoración uniforme de estos pacientes por parte de todos los facultativos de nuestra sección.

7.

Considerando todo lo anterior se precisan más estudios epidemiológicos y diagnóstico/terapéuticos para poder determinar con exactitud la severidad real de este problema, tanto en nuestra área sanitaria como a nivel regional y nacional. Por todo ello es necesario la creación de una consulta específica de LTP para pacientes sensibilizados a esta proteína, que estaría abierta a otros servicios de alergia a nivel regional. El contar con todos estos recursos nos permitiría analizar y confirmar la existencia o no de diferentes patrones de sensibilización con la subsiguiente repercusión en el pronóstico, tratamiento y bienestar de los pacientes.



Anexo B. Consentimiento informado.



NOMBRE Y APELLIDOS.....
FECHA DE NACIMIENTO.....
CIP AUTONÓMICO.....
Nº Hª CLÍNICA.....
NÚMERO DE DNI, NIE O PASAPORTE.....

ÁREA DE SALUD

Servicio de Alergología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE ALERGI A ALIMENTOS

EN QUÉ CONSISTE EL PROCEDIMIENTO Y PARA QUÉ SIRVE

La prueba de ingestión controlada de un alimento está indicada cuando se sospecha que uno o varios componentes de la comida hayan provocado al paciente un efecto dañino o no deseado.

El objetivo de la prueba es confirmar o descartar la relación entre un alimento concreto y el cuadro padecido tras su ingestión, con el fin de prevenir posibles nuevas reacciones y evitar su exclusión innecesaria de la dieta.

Es importante resaltar que aunque el estudio actual demuestre la tolerancia a un determinado alimento, eso no descarta una posible sensibilización futura al mismo o a otro alimento similar.

¿Cómo se realiza?

Prueba de exposición controlada: se toman pequeñas dosis de un determinado alimento por boca, aumentando progresivamente el volumen hasta llegar a la cantidad que se toma en general a la edad del paciente. La provocación puede ser negativa, con buena tolerancia del alimento testado (lo que significa que podrá ser tomado con seguridad en el momento actual), o puede ser positiva, produciendo una reacción de menor, igual o mayor intensidad de la que motivó la consulta.

La prueba que se va a realizar en este caso es

CONSECUENCIAS RELEVANTES O DE IMPORTANCIA

El uso de esta técnica no tiene secuelas de importancia que se den con seguridad.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO

En las pruebas de tolerancia oral, puede haber reacción a nivel: cutáneo (ronchas generalizadas, hinchazón de párpados y labios), respiratorio (congestión nasal, dificultad para respirar), digestivo (vómitos y diarrea), cardíaco (palpitaciones, mareo por bajada de la tensión), etc.

Las reacciones pueden aparecer de forma inmediata durante la prueba o un poco después, por lo que el paciente debe permanecer el tiempo necesario en observación en la consulta.

Si hubiera alguna reacción más tardía, que en todo caso suele ser de menor intensidad, deberá seguir las indicaciones del médico. También existe el riesgo de contraer una infección durante su estancia en el hospital.

Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas. El paciente estará protegido continuamente con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.

RIESGOS QUE SE AÑADEN EN SU CASO

Por mi situación actual: (señalar lo que proceda)

- No tiene Diabetes Obesidad Hipertensión
 Anemia Edad Avanzada Tabaquismo Tratamiento anticoagulante
 puede

aumentar la frecuencia o la gravedad del riesgo o complicaciones.





NOMBRE Y APELLIDOS.....
FECHA DE NACIMIENTO.....
CIP AUTONÓMICO.....
Nº Hª CLÍNICA.....
NÚMERO DE DNI, NIE O PASAPORTE.....

ÁREA DE SALUD

Servicio de Alergología

“En los pacientes con enfermedades graves o crónicas y/o en tratamiento farmacológico activo se tendrá en cuenta, tras valoración personalizada del caso, si los beneficios superan los riesgos de la realización del procedimiento”.

CONTRAINDICACIONES

No tiene

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

No tiene.

Si no se realiza la prueba, el paciente debe dejar de tomar el alimento que se supone le ha producido la alergia y aquellos que el médico recomiende para evitar futuros problemas.

AUTORIZACIÓN PARA “REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE ALERGIA A ALIMENTOS”

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, AUTORIZO para que se me realice este procedimiento. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con D./D.ª , así como los riesgos y consecuencias en la evolución de la enfermedad que padezco, de no realizarlo.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. Se me entrega COPIA del mismo.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En , a

Fdo. Paciente:	Fdo.: Dr./Dra.
DNI/NIE o pasaporte:	Col. Nº:

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente con DNI/NIE o Pasaporte: , no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En , a

Fdo. Paciente:



Anexo C. Cuestionario de calidad de vida relacionado con alimentos. FAQLQ-AF.

Caso nº...



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"/>						

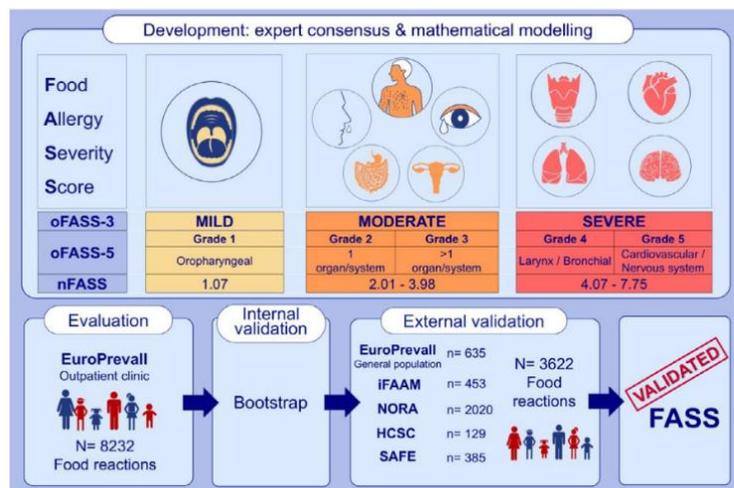
Debido a su alergia a alimentos, díganos cuánto <u>le preocupa...</u>	0	1	2	3	4	5	6
22 su salud.	<input type="checkbox"/>						
23 que las reacciones alérgicas a los alimentos sean cada vez más graves.	<input type="checkbox"/>						

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 D. Food Allergy Severity Score (FASS)



GRAPHICAL ABSTRACT

FASS with ordinal (oFASS-3, oFASS-5) and numerical (nFASS) formats that map consistently was developed by multidisciplinary experts' consensus and mathematical modeling. Following evaluation, internal and external validation, FASS is a validated and reliable method to measure severity of food allergic reactions. oFASS-3, oFASS-5, and nFASS are suitable for use by different stakeholders in different settings.





12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knekt P, Isotupa S, Rissanen H, Heliövaara M, Järvinen R, Häkkinen S, et al. Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* mayo de 2000;54(5):415-7.
2. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 19 de enero de 2000;92(2):154-60.
3. Fernández Rivas M. Reactividad cruzada en frutas y vegetales. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 1 de enero de 2003 [citado 19 de mayo de 2024];31(3):141-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054603792817>
4. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 8 de febrero de 2025];118(2):481-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167490601150X>
5. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel J, Chivato T. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 25 de junio de 2018 [citado 1 de julio de 2024];28(3):151-64. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol28-issue3-num1605>
6. Blumchen K, DunnGalvin A, Timmermans F, Regent L, Schnadt S, Podestà M, et al. APPEAL-1: A pan-European survey of patient/caregiver perceptions of peanut allergy management. *Allergy.* noviembre de 2020;75(11):2920-35.
7. DunnGalvin A, Gallop K, Acaster S, Timmermans F, Regent L, Schnadt S, et al. APPEAL-2: A pan-European qualitative study to explore the burden of peanut-allergic children, teenagers and their caregivers. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* noviembre de 2020;50(11):1238-48.
8. Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. agosto de 2017 [citado 3 de septiembre de 2024];29(4):497. Disponible en: <https://journals.lww.com/co->



pediatrics/abstract/2017/08000/an_update_on_the_impact_of_food_allergy_on_anxiety.18.aspx

9. Lloyd M, Dunn Galvin A, Tang MLK. Measuring the Impact of Food Immunotherapy on Health-Related Quality of Life in Clinical Trials. *Front Allergy* [Internet]. 12 de julio de 2022 [citado 5 de febrero de 2025];3:941020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9326481/>
10. B.E. García Figueroa, A. Díaz Perales, R. Rodríguez García, T. Garriga Baraut, M. Fernández Rivas. Alergia a alimentos. En: Olaguibel JM, editor *Tratado de Alergología*. 2a ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 123-45.
11. Kader JC. Lipid transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*. junio de 1996;47:627-54.
12. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mayo de 2016;27 Suppl 23:1-250.
13. McKenna OE, Asam C, Araujo GR, Roulias A, Goulart LR, Ferreira F. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. septiembre de 2016;27(6):560-8.
14. Roulias A, Pichler U, Hauser M, Himly M, Hofer H, Lackner P, et al. Differences in the intrinsic immunogenicity and allergenicity of Bet v 1 and related food allergens revealed by site-directed mutagenesis. *Allergy* [Internet]. febrero de 2014 [citado 4 de febrero de 2025];69(2):208-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041322/>
15. Bendiner E. Baron von Pirquet: the aristocrat who discovered and defined allergy. *Hosp Pract Off Ed*. octubre de 1981;16(10):137, 141, 144 passim.
16. Cohen S, Dworetzky M, Frick OL. Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2003;111(1):205-10.
17. McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 12 de octubre de 2024]. Anafilaxia. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=247707792&bookid=2943>



18. Alonso Lebrero E, Audicana Berasategui MT, Baeza Ochoa de Ocariz ML, Blanca-López N, Blanco Guerra C, Cabañes Higuero N, et al. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. [Internet]. Primera edición. Bilbao: Editorial Nerea, S. A.; 2012 [citado 4 de febrero de 2025]. 487 p. Disponible en: https://infoalimenta.com/wp-content/uploads/2023/04/152_libro_enfermedades_alergicas_compressed.pdf
19. Goodman RE, Breiteneder H. The WHO / IUIS Allergen Nomenclature. *Allergy* [Internet]. marzo de 2019 [citado 13 de octubre de 2024];74(3):429-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13693>
20. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. febrero de 2007 [citado 13 de octubre de 2024];119(2):414-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674906023244>
21. Aalberse - 2000 - Structural biology of allergens.pdf [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2800%2947206-4>
22. 3D View: 2B5S [Internet]. [citado 13 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.rcsb.org/3d-view/2B5S/1>
23. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review. *JAMA* [Internet]. 12 de mayo de 2010 [citado 9 de marzo de 2024];303(18):1848-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.582>
24. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. septiembre de 2001;56(9):813-24.
25. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. noviembre de 2023;78(11):2851-74.
26. 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. *J Allergy Clin*



- Immunol [Internet]. diciembre de 2010 [citado 3 de septiembre de 2024];126(6 0):S1-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241964/>
27. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy* [Internet]. noviembre de 2023 [citado 3 de septiembre de 2024];78(11):2851-74. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15889>
28. D. Barber Hernández, M.M. Escribese Alonso, M.L. Sanz Larruga. Aspectos básicos de la inmunología en relación con las enfermedades alérgicas. En: Olaguibel, JM, editor *Tratado de Alergología*. Ergon. Madrid: 2ª; 2016. p. 48-58.
29. Engeroff P, Vogel M. The role of CD23 in the regulation of allergic responses. *Allergy* [Internet]. 2021 [citado 8 de febrero de 2025];76(7):1981-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14724>
30. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. junio de 2020;58(3):342-65.
31. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
32. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(1):1-18.
33. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2017;139(4):1111-1126.e4.
34. Ruffner MA, Spergel JM. Non-IgE-mediated food allergy syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. noviembre de 2016;117(5):452-4.
35. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 5 de octubre de 2021;326(13):1310-8.



36. Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* febrero de 2009;29(1):53-63, ix.
37. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 5 de enero de 2025];141(1):41-58. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)31794-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)31794-3/fulltext)
38. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* junio de 2018;28(3):151-64.
39. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA, et al. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 3 de marzo de 2025];148(6):1347-64. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(21\)01630-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(21)01630-4/fulltext)
40. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open* [Internet]. 4 de enero de 2019 [citado 3 de marzo de 2025];2(1):e185630. Disponible en: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2018.5630>
41. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* [Internet]. 2014 [citado 17 de septiembre de 2024];69(1):62-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.12305>
42. 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* [Internet]. 2008 [citado 17 de septiembre de 2024];63(11):1550-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x>
43. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Colombo G, et al. Causes of Food-Induced Anaphylaxis in Italian Adults: A Multi-Centre Study. *Int Arch Allergy Immunol*



[Internet]. 4 de junio de 2009 [citado 17 de septiembre de 2024];150(3):271-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000222679>

44. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 18 de mayo de 2021 [citado 3 de septiembre de 2024];11(3):e12010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129635/>

45. Joshi V, Joshi N, Vyas A, Jadhav SK. 25 - Pathogenesis-related proteins: Role in plant defense. En: Jogaiah S, editor. *Biocontrol Agents and Secondary Metabolites* [Internet]. Woodhead Publishing; 2021 [citado 8 de febrero de 2025]. p. 573-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128229194000259>

46. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 1 de octubre de 2001 [citado 26 de enero de 2025];87(4):261-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120610622387>

47. van Loon LC, van Kammen A. Polyacrylamide disc electrophoresis of the soluble leaf proteins from *Nicotiana tabacum* var. «Samsun» and «Samsun NN». II. Changes in protein constitution after infection with tobacco mosaic virus. *Virology*. febrero de 1970;40(2):190-211.

48. van Loon LC, van Strien EA. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiol Mol Plant Pathol* [Internet]. agosto de 1999 [citado 14 de diciembre de 2024];55(2):85-97. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885576599902138>

49. Hoffmann-Sommergruber K, Mills ENC. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem*. septiembre de 2009;395(1):25-35.

50. Radauer C, Nandy A, Ferreira F, Goodman RE, Larsen JN, Lidholm J, et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy*. abril de 2014;69(4):413-9.



51. Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:543195.
52. Salcedo G, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R. Fruit allergy: plant defence proteins as novel potential panallergens. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. septiembre de 1999;29(9):1158-60.
53. Pons JL, de Lamotte F, Gautier MF, Delsuc MA. Refined Solution Structure of a Liganded Type 2 Wheat Nonspecific Lipid Transfer Protein*. *J Biol Chem [Internet]*. 18 de abril de 2003 [citado 11 de enero de 2025];278(16):14249-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925819645771>
54. Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Barber D. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2004;34(9):1336-41.
55. Skypala IJ, Bartra J, Ebo DG, Antje Faber M, Fernández-Rivas M, Gomez F, et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy [Internet]*. 2021 [citado 3 de septiembre de 2024];76(8):2433-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14797>
56. Lindorff-Larsen K, Winther JR. Surprisingly high stability of barley lipid transfer protein, LTP1, towards denaturant, heat and proteases. *FEBS Lett [Internet]*. 2001 [citado 14 de diciembre de 2024];488(3):145-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0014-5793%2800%2902424-8>
57. Cavatorta V, Sforza S, Aquino G, Galaverna G, Dossena A, Pastorello EA, et al. In vitro gastrointestinal digestion of the major peach allergen Pru p 3, a lipid transfer protein: molecular characterization of the products and assessment of their IgE binding abilities. *Mol Nutr Food Res*. octubre de 2010;54(10):1452-7.
58. Tuppo L, Spadaccini R, Alessandri C, Wienk H, Boelens R, Giangrieco I, et al. Structure, stability, and IgE binding of the peach allergen Peamaclein (Pru p 7). *Biopolymers*. septiembre de 2014;102(5):416-25.



59. Van Winkle RC, Chang C. The biochemical basis and clinical evidence of food allergy due to lipid transfer proteins: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. junio de 2014;46(3):211-24.
60. Douliez JP, Michon T, Elmorjani K, Marion D. Mini Review: Structure, Biological and Technological Functions of Lipid Transfer Proteins and Indolines, the Major Lipid Binding Proteins from Cereal Kernels. *J Cereal Sci* [Internet]. 1 de julio de 2000 [citado 11 de enero de 2025];32(1):1-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733521000903151>
61. Salminen TA, Blomqvist K, Edqvist J. Lipid transfer proteins: classification, nomenclature, structure, and function. *Planta*. noviembre de 2016;244(5):971-97.
62. Finkina EI, Melnikova DN, Bogdanov IV, Ovchinnikova TV. Plant Pathogenesis-Related Proteins PR-10 and PR-14 as Components of Innate Immunity System and Ubiquitous Allergens. *Curr Med Chem*. 2017;24(17):1772-87.
63. Amador VC, dos Santos-Silva CA, Vilela LMB, Oliveira-Lima M, de Santana Rêgo M, Roldan-Filho RS, et al. Lipid Transfer Proteins (LTPs)—Structure, Diversity and Roles beyond Antimicrobial Activity. *Antibiotics* [Internet]. 21 de octubre de 2021 [citado 8 de febrero de 2025];10(11):1281. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8615156/>
64. 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*. octubre de 2002;57(10):900-6.
65. 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol*. octubre de 2012;42(10):1529-39.
66. Palacín A, Gómez-Casado C, Rivas LA, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, et al. Graph Based Study of Allergen Cross-Reactivity of Plant Lipid Transfer Proteins (LTPs) Using Microarray in a Multicenter Study. *PLoS ONE* [Internet]. 14 de diciembre de 2012 [citado 14



de diciembre de 2024];7(12):e50799. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522694/>

67. Asero R. In patients with LTP syndrome food-specific IgE show a predictable hierarchical order. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. julio de 2014;46(4):142-6.

68. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Falagiani P. Why do lipid transfer protein-hypersensitive patients tolerate bean (and other legumes)? *Int Arch Allergy Immunol*. julio de 2005;137(3):236-40.

69. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 1999;103(3 Pt 1):520-6.

70. Cubells Baeza N. Characterization of the Biological Activity of Pru p 3 in Plants and Intestinal Epithelium [Internet] [Tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Politécnica de Madrid; 2017 [citado 26 de diciembre de 2024]. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=185119>

71. Carnés J, Fernández-Caldas E, Gallego MT, Ferrer A, Cuesta-Herranz J. Pru p 3 (LTP) content in peach extracts. *Allergy* [Internet]. 2002 [citado 30 de diciembre de 2024];57(11):1071-5. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1398-9995.2002.23732.x>

72. García-Casado G, Pacios LF, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Lombardero M, García-Selles FJ, et al. Identification of IgE-binding epitopes of the major peach allergen Pru p 3. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1 de septiembre de 2003 [citado 14 de diciembre de 2024];112(3):599-605. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674903016051>

73. García B, Mateo-Borrega M, Garrido S, D'Amelio C, Compés E, Villareal O, et al. Clinical Management of Plant Food Allergy in Patients Sensitized to Lipid Transfer Proteins Is Heterogeneous: Identifying the Gaps. *J Investig Allergy Clin Immunol* [Internet]. 9 de diciembre de 2024 [citado 15 de diciembre de 2024];34(6):395-403. Disponible en:
<https://www.jiaci.org/summary/vol34-issue6-num2973>



74. Fernández-Rivas M, Gómez García I, Gonzalo-Fernández A, Fuentes Ferrer M, Dölle-Bierke S, Marco-Martín G, et al. Development and validation of the food allergy severity score. *Allergy*. mayo de 2022;77(5):1545-58.
75. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. octubre de 2012;67(10):1316-8.
76. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 1983;71(4):407-11.
77. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, Mikkola J, Keskinen H, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 1999;103(5 Pt 1):912-7.
78. Maulitz R, Pratt D, Schocket A. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. junio de 1979 [citado 15 de diciembre de 2024];63(6):433-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091674979902185>
79. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1 de mayo de 2005;35:461-6.
80. Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL, Mauermann WJ, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. junio de 2001;90(6):2075-80.
81. Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, Bull A, Lanspa S. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med*. septiembre de 2007;28(9):722-6.
82. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol [Internet]*. 26 de septiembre de 2017 [citado 24 de diciembre de 2024];8:1193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623009/>
83. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol [Internet]*. 1 de enero de 2009 [citado 5 de enero de 2025];44(19):23-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2266-6>



84. Pascal M, Muñoz-Cano R, Milà J, Sanz ML, Diaz-Perales A, Sánchez-López J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance IgE-mediated activation of human basophils in patients with food anaphylaxis dependent on and independent of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. agosto de 2016;46(8):1111-9.
85. Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, et al. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp Dermatol [Internet]*. 2010 [citado 5 de enero de 2025];35(3):233-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2230.2009.03709.x>
86. Takahashi A, Nakajima K, Ikeda M, Sano S, Kohno K, Morita E. Pre-treatment with misoprostol prevents food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Int J Dermatol [Internet]*. 2011 [citado 5 de enero de 2025];50(2):237-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2010.04314.x>
87. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. julio de 2009 [citado 24 de diciembre de 2024];124(1):3-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266989/>
88. Wang Y, Tong J, Chang B, Wang B, Zhang D, Wang B. Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins. *Mol Med Rep [Internet]*. 1 de junio de 2014 [citado 5 de enero de 2025];9(6):2352-6. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2014.2126>
89. Nagy LE, Diamond I, Casso DJ, Franklin C, Gordon AS. Ethanol increases extracellular adenosine by inhibiting adenosine uptake via the nucleoside transporter. *J Biol Chem*. 5 de febrero de 1990;265(4):1946-51.
90. González-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol-induced alterations in serum immunoglobulin e (IgE) levels in human subjects. *Front Biosci J Virtual Libr*. 1 de mayo de 2002;7:e234-244.
91. Costanzo G, Matolo A, Saderi L, Messina MR, Firinu D, Barca MP, et al. Cofactors, age at onset, allergic comorbidities and gender are different in patients sensitized to omega-5



gliadin and Pru p 3. *Sci Rep* [Internet]. 2 de diciembre de 2022 [citado 24 de diciembre de 2024];12(1):20868. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-25368-y>

92. Li SH, Lloyd AR, Graham BM. Physical and mental fatigue across the menstrual cycle in women with and without generalised anxiety disorder. *Horm Behav*. febrero de 2020;118:104667.

93. Bauer CS, Kampitak T, Messieh ML, Kelly KJ, Vadas P. Heterogeneity in presentation and treatment of catamenial anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 1 de agosto de 2013 [citado 28 de diciembre de 2024];111(2):107-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120613003931>

94. Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2015;135(3):729-736.e5.

95. Antolín-Amérigo D. Alergia alimentaria y Calidad de Vida [Internet] [Tesis doctoral]. Universidad de Alcalá; 2012 [citado 15 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=7KNJLCy3j94%3D>

96. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MDA, 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*. junio de 2009;64(6):876-83.

97. 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* [Internet]. marzo de 2017 [citado 12 de octubre de 2024];47(3):339-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12901>

98. González Pérez A, Carbonell Martínez A, Escudero Pastor AI, Navarro Garrido C, Miralles López JC. Pru p 3 oral immunotherapy efficacy, induced immunological changes and quality of life improvement in patients with LTP syndrome. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 8 de junio de 2020 [citado 14 de diciembre de 2024];10:20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278159/>



99. Pérez González A. 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 [Internet] [Tesis doctoral]. [Murcia, España]: Universidad de Murcia; 2021 [citado 12 de enero de 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=305069>
100. Díaz-Perales A, Sanz ML, García-Casado G, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Lombardero M, et al. Recombinant Pru p 3 and natural Pru p 3, a major peach allergen, show equivalent immunologic reactivity: a new tool for the diagnosis of fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2003;111(3):628-33.
101. Sanz ML, Blázquez AB, Garcia BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. junio de 2011 [citado 9 de enero de 2025];11(3):204. Disponible en: https://journals.lww.com/co-allergy/abstract/2011/06000/microarray_of_allergenic_component_based_diagnosis.9.aspx
102. Capítulo 16. Técnicas de diagnóstico in vitro. En: Tratado de Alergología. Segunda edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 212-21.
103. Bazaral M, Hamburger RN. Standardization and stability of immunoglobulin E (IgE). *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 1972;49(3):189-91.
104. Sato S, Ebisawa M. Precision allergy molecular diagnosis applications in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 1 de junio de 2024;24(3):129-37.
105. Navarro B, Alarcón E, Claver Á, Pascal M, Díaz-Perales A, Cisteró-Bahima A. Oral immunotherapy with peach juice in patients allergic to LTPs. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2019;15:60.
106. Manso L, Pineda R, Huertas B, Fernández-Rivas M, Diéguez MC, Cerecedo I, et al. Validation of the Spanish Version of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form (S-FAQLQ-PF). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(6):363-9.
107. Flokstra-de Blok BMJ, van der Meulen GN, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, et al. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form. *Allergy*. agosto de 2009;64(8):1209-17.



108. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BMJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Schouten JP, Dunngalvin A, et al. Test-retest reliability of the Food Allergy Quality of Life Questionnaires (FAQLQ) for children, adolescents and adults. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* marzo de 2009;18(2):245-51.
109. Miralles-Lopez JC, Carbonell-Martínez A, Zamarro-Parra S, Navarro-Garrido C, Escudero-Pastor AI, Boulaich M, et al. Clinical and serological characteristics of patients allergic to LTP. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2024;52(4):9-14.
110. González-Mancebo E, González-de-Olano D, Trujillo M, 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 Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21.
111. Drakouli AE, Kontele I, Poulimeneas D, Sariapanagiotou S, Grammatikopoulou M, Sergentanis T, et al. Food Allergies and Quality of Life among School-Aged Children and Adolescents: A Systematic Review. *Children.* 23 de febrero de 2023;10:433.
112. DunnGalvin A, Blumchen K, Timmermans F, Regent L, Schnadt S, Podestà M, et al. APPEAL-1: A multiple-country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy. *Allergy [Internet].* 1 de noviembre de 2020 [citado 11 de febrero de 2025];75(11):2899-908. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC7689848>
113. DunnGalvin A, Gallop K, Acaster S, Timmermans F, Regent L, Schnadt S, et al. APPEAL-2: A pan-European qualitative study to explore the burden of peanut-allergic children, teenagers and their caregivers. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* noviembre de 2020;50(11):1238-48.
114. Walkner M, Warren C, Gupta RS. Quality of Life in Food Allergy Patients and Their Families. *Pediatr Clin North Am.* diciembre de 2015;62(6):1453-61.
115. DunnGalvin A, Dubois AEJ, Flokstra-de Blok BMJ, Hourihane JO. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:235-52.
116. Rigbi NE, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Golobov K, Elizur A. Changes in patient quality of life during oral immunotherapy for food allergy. *Allergy.* diciembre de 2017;72(12):1883-90.



117. Sugimoto M, Kamemura N, Nagao M, Irahara M, Kagami S, Fujisawa T, et al. Differential response in allergen-specific IgE, IgGs, and IgA levels for predicting outcome of oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 5 de marzo de 2025];27(3):276-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.12535>
118. Burton OT, Logsdon SL, Zhou JS, Medina-Tamayo J, Abdel-Gadir A, Noval Rivas M, et al. Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2014;134(6):1310-1317.e6.
119. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LCL, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 2010;126(1):83-91.e1.
120. Smeekens JM, Baloh C, Lim N, Larson D, Qin T, Wheatley L, et al. Peanut-Specific IgG4 and IgA in Saliva Are Modulated by Peanut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. diciembre de 2022;10(12):3270-5.
121. Kim EH, Keet CA, Virkud YV, Chin S, Ye P, Penumarti A, et al. Open-label study of the efficacy, safety, and durability of peanut sublingual immunotherapy in peanut-allergic children. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2023;151(6):1558-1565.e6.
122. Taniuchi S, Sakai R, Nishida T, Goma M, Mitomori M, Imaide A, et al. The Combination of Binding Avidity of Ovomuroid-Specific IgE Antibody and Specific IgG4 Antibody Can Predict Positive Outcomes of Oral Food Challenges during Stepwise Slow Oral Immunotherapy in Children with Hen's Egg Allergy. *Nutrients*. 16 de junio de 2023;15(12):2770.
123. Moreno Pérez N. Fenotipos de alergia alimentaria por sensibilización a proteínas transportadoras de lípidos (LTP) en adultos del área mediterránea. [Internet] [Tesis formato PDF]. [Barcelona]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2018. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=229591>
124. 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*. 2018;28(1):58-60.



125. García-Sellés FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Alcántara M, Lombardero M, Barber D, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol*. junio de 2002;128(2):115-22.
126. Oeo-Santos C, Navas A, Benedé S, Ruíz-León B, Díaz-Perales A, Vogel L, et al. New insights into the sensitization to nonspecific lipid transfer proteins from pollen and food: New role of allergen Ole e 7. *Allergy*. abril de 2020;75(4):798-807.
127. Tordesillas L, Sirvent S, Diaz-Perales A, Villalba M, Cuesta-Herranz J, Rodríguez R, et al. Plant Lipid Transfer Protein Allergens: No Cross-Reactivity between Those from Foods and Olive and Parietaria Pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 29 de junio de 2011;156:291-6.
128. Barber D, Díaz-Perales A, Villalba M, Chivato T. Challenges for allergy diagnosis in regions with complex pollen exposures. *Curr Allergy Asthma Rep*. febrero de 2015;15(2):496.
129. Martín Iglesias MA. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia combinada sublingual SLIT® melocotón y oral con zumo comercial, en pacientes alérgicos a proteína transportadora de lípidos y evaluación de su calidad de vida con dicho tratamiento [Tesis doctoral]. [Ciudad Real]: Universidad de Castilla la Mancha; 2024.
130. Fernández Calvo E. Características socio-demográficas y patrones clínicos de sensibilización molecular, en pacientes con alergia alimentaria por sensibilización a Proteínas Transportadoras de Lípidos (LTP) [Internet] [Tesis doctoral]. Universidad de Murcia; 2017. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=154874>
131. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. diciembre de 2014;113(6):624-9.
132. Mihelic AH, Crimmins EM. Loss to follow-up in a sample of Americans 70 years of age and older: The LSOA 1984-1990. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. enero de 1997;52B(1):S37-48.

