



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Historia Natural de la Alergia
Alimentos
Estudio Descriptivo de la Alergia a LTPs
en el Área Geográfica de Elche
(Alicante)

D^a Mariella del Rosario Lindo Gutarra
2020

HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA
ALIMENTOS
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ALERGIA A LTPs
EN EL ÁREA GEOGRÁFICA DE ELCHE
(ALICANTE)

Tesis Doctoral de Mariella del Rosario Lindo Gutarra.

Directores de Tesis:

- Dr. Jesús María Garde Garde
- Dr. Víctor Soriano Gomis
- Dr. Luis Vicente García –Marcos Álvares

Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la
Universidad de Murcia

A Juan Carlos, Adrián y Guillermo

Agradecimientos

En primer lugar debo agradecer de manera especial y sincera al Director de esta tesis Jesús María Garde. Este trabajo nunca habría salido adelante sin su ayuda. Por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Por darme esta oportunidad y el honor de iniciar y finalizar este trabajo de su mano. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

De igual modo quiero agradecer a los doctores Víctor Soriano y Luis García-Marcos por su confianza depositada en mí, por darme esta oportunidad, por su apoyo y confianza en mi trabajo, y por su importante aporte, disponibilidad y paciencia.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a mi gran amiga la doctora Patricia García, especialista en medicina preventiva, por su disponibilidad y paciencia y, en especial, por su enseñanza y el apoyo brindado en el tratamiento estadístico de este trabajo.

A los doctores Francisco Javier Fernández, Purificación González y Begoña Cueva; por haber sido un gran apoyo en mi etapa formativa y por las facilidades que me dieron para poder iniciarme en esta etapa investigadora. A todo el servicio de Alergología del Hospital General de Alicante Ana, María Ángeles, Isabel y todos los residentes con los que compartí gratos momentos.

Al Dr. José Pastor, que sin conocerme no dudo en apoyarme y facilitarme los medios para poder culminar una de las primeras etapas de este trabajo. Es aquí donde también quiero agradecer de corazón al servicio de Alergología del Hospital General de Elche por su gran apoyo incondicional, sobre todo a Tina y Mónica. Gracias por los ánimos y por el gran apoyo brindado en la primera etapa. Al Dr. Francisco Canals Candela, porque desde el minuto uno me brindó los mejores consejos y por su apoyo moral.

A mi familia. A mi padre por sus enseñanzas para ir por la vida, siempre, por un camino justo y verdadero. A mi madre, mujer noble y perfecta que me trasmite siempre paz. Porque siempre recibo de ella los mejores consejos. A mis hermanos por su apoyo a lo largo de toda mi vida y porque a ellos debo mi gran interés por la medicina.

Y, en último lugar pero no por ello menos importante, a mi compañero de viaje en esta y tantas otras aventuras, Juan Carlos por todo su apoyo, por su compañía, por la paciencia y sobre todo por su gran dedicación a nuestros niños.

Y, para finalizar, a Adrián y Guillermo, el verdadero significado de mi vida, mis niños; gracias por enseñarme a ver la vida con otros ojos y aprender que cada pequeño logro es una gran recompensa en la vida.

INDICE

INDICE	11
INDICE DE FIGURAS Y TABLAS	14
TABLAS	15
INDICE DE ANEXOS.....	17
I INTRODUCCIÓN	23
I.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	23
I.1.a Antecedentes-Epidemiología.....	23
I.1.b Definición de Alergia Alimentaria	24
I.1.c Familia de Proteínas de Transferencia de Lípidos (LTP).....	25
I.1.d Mecanismo Inmunológicos.....	32
II JUSTIFICACION.	37
III HIPÓTESIS.....	43
III.1 Estrategia1.....	43
III.2 Estrategia 2.....	43
III.3 Estrategia 3.....	43
III.4 Estrategia 4.....	44
IV DEFINICIONES.....	44
IV.1 Grupo 1. Sintomáticos con Dieta Libre	44
IV.2 Grupo 2. Sintomáticos con Dieta Exenta (restrictiva)	44
IV.3 Grupo 3. Asintomáticos con Dieta Libre	44
IV.4 Grupo 4. Asintomáticos con Dieta Exenta (restrictiva)	45
V OBJETIVOS DEL ESTUDIO	47

VI	METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	51
VI.1	Diseño y tipo de estudio.....	51
VI.1.a	Consideraciones generales y número total de pacientes	51
VI.2	Criterios de selección	51
VI.2.a	Criterios de inclusión:	51
VI.2.b	Criterios de exclusión:	52
VI.3	Variables del estudio	52
	PLAN DE TRABAJO	54
VI.4	Extracción y recogida de datos:.....	54
VI.5	Análisis estadístico de datos:.....	56
VI.6	Difusión de los resultados:	56
	ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES	56
VI.7	Evaluación beneficio-riesgo para los pacientes de la investigación.....	57
VI.8	Información a los sujetos y consentimiento informado	57
VI.9	Confidencialidad de los datos.....	58
VII	RESULTADOS	61
VII.1	Descripción de la muestra.	61
VII.1.a	Grupos en los que ha quedado dividida la muestra.....	63
VII.2	Nuevas sensibilizaciones a alimentos con contenido en LTPs a lo largo de su evolución .64	
VII.3	Desarrollo de tolerancia a LTPs	70
VII.4	Pérdida de tolerancia frente a alimentos con posible contenido en LTPs	73
VII.5	Aparición o agravamiento de nuevos síntomas y su posible relación con la dieta administrada.	77
VII.6	Valores de Pru p3 en la visita final según tipo de paciente y dieta seguida	79
VII.7	Sensibilizaciones a Neumoalérgenos.....	80
VIII	DISCUSIÓN.....	89

IX	CONCLUSIONES	99
X.	ANEXOS	101
X	ANEXOS	103
XI	BIBLIOGRAFIA.....	111

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Estructura Molecular de las LTP	26
Figura 2. Mecanismo Simplificado Inmunológico de la tolerancia y sensibilización de los alimentos	33
Figura 3. Mecanismo detallado Inmunológico de la tolerancia y sensibilización de los alimentos ..	34
Figura 4. Pacientes sensibilizados al melocotón que pudieron ser localizados	61
Figura 5. Pacientes que aceptan participar en el estudio	61
Figura 6. Frecuencia de sensibilización IgE mediada frente a alimentos	65
Figura 7. Frecuencia de reacciones adversas frente a alimentos con contenido en	67
Figura 8. Frecuencia de sensibilización a alimentos con contenido en LTPs en la infancia (Primera Visita) y en la Edad Adulta (Visita Final)	68
Figura 9. Pru p3 positivos en la Visita Final según Tipo de Paciente	79
Figura 10. Sensibilizaciones frente a alérgenos inhalados encontrados	81
Figura 11. Porcentaje de sensibilización frente a alérgenos inhalados	81
Figura 12. Porcentaje de sensibilizaciones frente a alérgenos inhalados	82
Figura 13. Sensibilizaciones encontrados en la Primera Visita y Visita Final	83
Figura 14. Nuevas sensibilizaciones desarrolladas a lo largo de la evolución	83

TABLAS

Tabla 1.SINDROME DE ALERGIA POLEN-ALIMENTO	30
Tabla 2.Alimentos más frecuentes con contenido en LTPs	30
Tabla 3. Datos Demográficos de la Muestra	62
Tabla 4. Datos demográficos comparativos entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.....	62
Tabla 5. Datos demográficos comparativos entre pacientes con dieta libre y restrictiva	63
Tabla 6. Tipo de paciente y dieta seguida tras el estudio	63
Tabla 7. Número de sensibilizaciones de cada alimento testado a lo largo de la evolución.....	64
Tabla 8. Alimentos con contenido en LTPs a los que los niños sensibilizados al melocotón presentaron síntomas en la Primera Visita. Sintomáticos y Asintomáticos.....	66
Tabla 9. Pacientes sintomáticos y asintomáticos , al inicio y al final del estudio.....	67
Tabla 10. Relación de la dieta con el aumento de nuevas sensibilizaciones	69
Tabla 11. Pacientes sintomáticos en la primera visita con posterior tolerancia.....	70
Tabla 12. Tolerancia alcanzada por cada alimento a los que los pacientes presentaban síntomas, tras su ingesta, durante la infancia.....	71
Tabla 13. Tolerancia alcanzada a cada alimento en pacientes sensibilizados y sintomáticos tras su ingesta, durante la infancia	71
Tabla 14. Relación de la dieta con la tolerancia alcanzada en pacientes sintomáticos a los alimentos que les desencadenaban síntomas en la Primera Visita.....	72
Tabla 15. Pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes sensibilizados asintomáticos.....	73
Tabla 16. Relación con la dieta en la pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes sensibilizados asintomáticos.....	74
Tabla 17. Pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes no sensibilizados asintomáticos.....	75
Tabla 18. Relación con la dieta en la pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes no sensibilizados asintomáticos.....	76
Tabla 19. Tipo y número de síntomas presentados por los pacientes en la Primera Visita y en la Visita Final	77

Tabla 20. Suma de síntomas provocados por el total de alimentos testados por los pacientes en la Primera Visita y en la Visita Final.....78

Tabla 21. Relación de la dieta con el agravamiento de los síntomas.....79

Tabla 22. Número de pacientes Sensibilizados a Neumoalergenos en la Primera Visita y Visita Final80

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. CUESTIONARIO	103
Anexo 2. Tabla de Recogida de Datos	104
Anexo 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	105
Anexo 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	108

ABREVIATURAS

AINES: Antinflamatorios no esteroideos.

Da: Dalton

DC: Células dendríticas

Mr: Masa Molecular

IgE: Inmunoglobulina E

CCD: Determinantes hidrocabonaos que reaccionan de forma cruzada.

LTP: Proteínas de Transferencia de Lípidos o Proteínas Transportadoras de Lípidos

nsLTP: Proteinas de transferencias de lípidos no específicas

POC: Provocación Oral Controlada

PEC: Prueba de exposición controlada.

I. INTRODUCCIÓN

I INTRODUCCIÓN

I.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

I.1.a Antecedentes-Epidemiología.

La prevalencia global de la alergia a alimentos ha ido en aumento a lo largo de las últimas décadas, hasta el punto de que en la actualidad, en el mundo desarrollado, se aproxima al 10%^{1,2,3,4,5} aunque lo cierto es que no resulta fácil precisar su prevalencia porque difiere mucho según el área geográfica, la dieta, el tipo de población estudiada y la metodología de estudio seguida. La prevalencia encontrada, lógicamente, es más alta en aquellos estudios que la calculan por la sensibilización detectada mediante determinación de anticuerpos tipo IgE frente a alimentos (prick test y/o determinación de IgE sérica específica elevada) que los que lo hacen mediante pruebas de provocación oral controlada (POC).²

En la población infantil la prevalencia estimada oscila, según diferentes estudios, entre el 3 y el 9%.^{2, 3, 4,5} En Europa y América, los alimentos son una de las causas frecuentes de anafilaxia atendidas en los servicios de urgencias.² Se estima unas 30.000 reacciones anafilácticas y 200 muertes por año, solo en los Estados Unidos⁶ y 48 muertes en el Reino Unido.⁷ En un estudio transversal (Alergológica 2005) en el que participaron 4.991 sujetos de toda España (adultos y niños) se objetivó una prevalencia de alergia alimentaria en la población general que acudía a las unidades de alergia por cualquier motivo del 7,4%. Un 5,8% en personas mayores de catorce años, un 14,5% en niños menores de catorce.^{8,9} En estos últimos la alergia a alimentos supone el tercer motivo de consulta en alergología, siendo las frutas el alérgeno más frecuentemente implicado en niños mayores de cinco años. De entre las frutas, la familia de las rosáceas (melocotón, manzana, pera, albaricoque, ciruela, nectarina y fresa) es la responsable de la mayoría de reacciones en niños y adultos. Los alimentos más frecuentemente implicados en pediatría fueron: huevo (39%), Leche de vaca (32%), Frutos secos (19%), Frutas (12%), Pescados (11%), Leguminosas (10%), Cereales (3%), Hortalizas 0,8%).⁹ Las reacciones graves no fueron frecuentes en este estudio pero se puso de manifiesto el deterioro en la calidad de vida y la limitación en las interacciones sociales que la alergia a alimentos provoca en los que la padecen, no solo en niños, sino también en sus cuidadores,¹⁰ como queda reflejado en el estudio de Avery y colaboradores en los que se refiere

que la calidad de vida de los niños con alergia al cacahuete era peor que la de los que sufrían diabetes méllitus.¹¹

I.1.b Definición de Alergia Alimentaria

La alergia alimentaria se define como “un efecto adverso para la salud que surge de una respuesta específica que se produce de manera reproducible al exponerse a un alimento determinado.”¹² La sensibilización a los alimentos generalmente comienza en la infancia y está estrechamente relacionada con la alergia mediada por IgE.¹³ Aun no hay una clara comprensión de por qué se produce la sensibilización en algunos individuos y no en otros, sabemos que la genética juega un papel importante, similar a otros trastornos atópicos; pero el rápido aumento en la prevalencia de la alergia alimentaria en niños sugiere que pueden haber otros aspectos como el estilo de vida, la dieta, cambios en la microbiótica y factores ambientales que juegan un papel en la susceptibilidad a la alergia alimentaria. Todos ellos pueden contribuir a este incremento en su prevalencia.¹⁴

La sensibilización frente a leche de vaca y clara de huevo son los alimentos más frecuentes como causa de reacción alérgica durante la primera infancia. Posteriormente van apareciendo, en los niños, sensibilización frente a otros alimentos como las frutas, entre ellas el melocotón y los frutos secos (que contienen proteínas transportadoras de lípidos o proteínas de transferencia de lípidos (LTP), el trigo, la soja, el cacahuete, pescados y marisco.⁹

El diagnóstico de alergia a las frutas y verduras usualmente es complejo ya que involucra varios factores y cofactores que contribuyen a las diversas expresiones clínicas.¹⁵ Además es importante tener en cuenta sus propiedades físicas y químicas, que influyen en la severidad de la sintomatología. Así, por ejemplo, los alérgenos que son resistentes al calor y la digestión pueden inducir síntomas sistémicos potencialmente graves, mientras que los alérgenos lábiles al calor y la digestión son mejor tolerados o causan síntomas leves.⁵

En los alimentos vegetales y en los pólenes se han identificado varios grupos de proteínas conocidas como proteínas de defensa vegetal, localizadas sobre todo en la superficie de la piel, capaces de producir reacciones alérgicas.^{16,17} Muchas de ellas presentan capacidad de reactividad cruzada entre distintos alimentos vegetales y pólenes. Los principales son:

- Las pertenecientes al grupo 10 (PR10), conocidos como *homólogos de Bet v1* (polen del abedul).

- Las *profilinas* (proteínas no resistentes al calor ni a las enzimas digestivas). Proteínas relacionadas con pathogenesis related proteins (PR10)
- Las proteínas del grupo 14 o *proteínas de transferencia de lípidos (LTP)* que se caracterizan por su alta resistencia a las enzimas digestivas y al aumento de la temperatura, cocción, etc. Los alimentos más frecuentemente implicados en la alergia alimentaria por LTP son las frutas rosáceas, en especial, el melocotón, los frutos secos (nuez y avellana), hortalizas (tomate y lechuga) y una larga lista de alimentos vegetales que más adelante especificaremos. Debido a la reactividad cruzada, hasta un 75% de las personas con alergia a alimentos por LTP, también son alérgicas a pólenes.
- Las proteínas de los grupos 3 y 4, las *quitinasas*, que son alérgenos asociados al síndrome látex-frutas. Pacientes alérgicos al látex que se acompañan de alergia a frutas como la castaña.

I.1.c Familia de Proteínas de Transferencia de Lípidos (LTP)

I.1.c.1 Estructura – Función

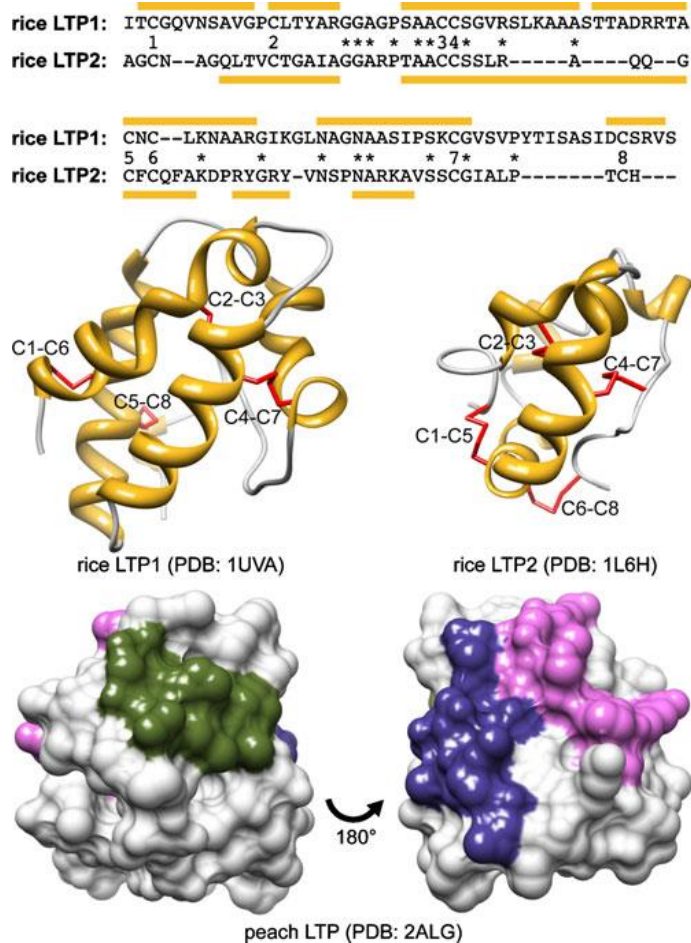
Las proteínas de transferencia de lípidos no específicas (nsLTP) son miembros de la superfamilia de prolamina, que son proteínas de bajo peso molecular aproximado 10kD¹⁸ compuestas, típicamente, por alrededor de 90 a 95 aminoácidos.¹⁹ caracterizado por un patrón de 6 a 8 cisteínas, formando de 3 a 4 puentes disulfuro (Figura 1). Los LTP reciben su nombre por su capacidad para transferir lípidos entre membranas; además de participar en la síntesis de polímeros lipofílicos depositados en las superficies externas de órganos aéreos²⁰. Aparentemente cumplen un papel defensivo contra los fitopatógenos (bacterias y hongos).^{20,21} Otro posible papel de los nsLTP es el transporte de cutina y suberina monómeros a las capas externas de los órganos vegetales, que es consistente con los resultados experimentales que muestran que los nsLTP están presentes principalmente en la cáscara de las frutas, en lugar de la pulpa.²²

Características estructurales de las proteínas de transferencia de lípidos vegetales (LMP).

Un ejemplo concreto acerca de la estructura molecular de la LTP es la que muestra en la Figura 1 compara las estructuras primaria y terciaria de la LTP1 y LTP2 del arroz, donde revela que las subfamilias LTP muestran menos del 30% de secuencia homológica, pero comparten un pliegue helicoidal similar (representado en amarillo) y se estabiliza con cuatro enlaces disulfuro (representado en rojo); en líneas superiores los asteriscos demuestran la similitud de aminoácidos y los residuos de Cisteína muestran el patrón típico de distribución de prolamina típico (C-Xn-C-Xn-

CC-Xn-CXC-XnC-Xn-C) y se numeran consecutivamente del 1 al 8. Finalmente el enlace lineal de la IgE a los epítomos de LTP melocotón que están expuestos a la superficie del alérgeno está ilustrado de color verde, azul y púrpura respectivamente.²³

Figura 1. Estructura Molecular de las LTP



Fuente: <http://www.pdb.org>, <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera>

1.1.c.2 Estabilización - Sensibilización

Los LTP son alérgenos estables que resisten al tratamiento térmico y a la digestión enzimática, por lo que es considerado alérgeno alimentario verdadero.^{20,21} Estas características son necesarias para que un alérgeno alimentario permanezca intacto durante el procesamiento de alimentos y pueda sobrevivir al duro ambiente del tracto gastrointestinal. Esta última propiedad permite al alérgeno llegar al sistema inmune intestinal hasta el sistema inmunogénico con el fin de sensibilizar.²¹ Además la estabilidad de la conformación de unión a IgE es probablemente el factor

más importante que contribuye a la observación que los pacientes alérgicos a LTP tienen una mayor incidencia de reacciones sistémicas graves.²⁰

Ha quedado demostrado que las nsLTP conservan su capacidad para unirse a los anticuerpo IgE a pesar de diversos precesamientos térmicos e industriales, por ejemplo en jugos de durazno, mermelada, manzana cocida, cereza, avellana o maíz y bebidas fermentadas como el vino y cerveza.¹⁸ Además, el estudio de Vassilopoulou¹⁹ demuestra que Pru p3 (LTP del melocotón) y Pru av3 (LTP de la cereza) son resistentes a la proteólisis por pepsina. En este estudio se describe un modelo in vitro de digestión gástrica y duodenal, incluyendo una evaluación del efecto tensioactivo fisiológico de la fosfatidilcolina que es secretada por la mucosa gástrica y se forma en la bilis. Los autores objetivaron que las LTP fueron resistentes a la digestión gástrica y mantuvieron una masa molecular fragmentada de 6.000 Da Mr tras la digestión duodenal. Este fragmento retuvo la capacidad de reaccionar con IgE in vitro de la proteína intacta. De ese modo ha quedado demostrado que la actividad alergénica de la LTP es altamente resistente a la digestión in vitro y, además, que facilita la sensibilización a través del tracto gastrointestinal pudiendo potenciar la capacidad de los LTP para provocar reacciones alérgicas graves en individuos. Otros grupos han planteado la hipótesis de la existencia de una ruta transdérmica de sensibilización a LTP, además de la oral.²⁴

La LTP del melocotón (Pru p3) parece ser el sensibilizador primario.^{25, 26} Siendo esta sensibilización a través de la vía oral y la piel. Esta última posibilidad es coherente con la alta frecuencia de urticaria al contacto de piel de melocotón,²⁷ que incluso, a veces, pueden preceder al inicio de las reacciones sistémicas tras la ingesta de melocotón.

1.1.c.3 Panalergeno y Marcadores LTP de los diferentes alimentos

En los últimos años se han escrito varios síndromes clínicos de alergias asociadas entre especies distantes, generalmente de aeroalergénos y alimentos; esto se debe a la reacción cruzada entre alérgenos de especies que no tienen una relación taxonómica directa entre sí, por lo que se ha acuñado el término panalérgenos para definir a estos antígenos, responsables de reacciones cruzadas entre especies que pertenecen a varias familias taxonómicas lejanas.^{28, 29}

El perfil de sensibilización a vegetales difiere en función de la zona geográfica (Tabla 1)²⁸ la existencia o no de alergia a pólenes y de la edad. En el área Mediterránea la familia de las Rosáceas es la más comúnmente implicadas, siendo las nsLTPs los sensibilizantes primario, que

además son panalérgenos ya que se asocian con sensibilizantes a múltiples alimentos vegetales relacionados o no taxonómicamente.³⁰

Las nsLTP se han identificado en alimentos vegetales como el melocotón (Pru p3), manzana (Mald3) y Cacahuete (Arah9) (Tabla 2)³¹ y en pólenes (Tabla 1Tabla 2)³² donde existe gran reactividad cruzada debido a su similitud estructural, aunque existen nsLTP de otros pólenes como el de la parietaria (Par j 1 y Par j 2) y el del olivo (Ole e 7) en los que dicha reactividad no parece estar relacionada con la de los alimentos.⁽³⁰⁾ Esta relación con los pólenes ha llevado a la hipótesis de que la alergia LTP alimentos de origen vegetal puede ser resultado de una sensibilización primaria a los pólenes,⁽²¹⁾ que podría explicar las diferencias geográficas, pero no hay hasta el momento evidencias significativas en los estudios realizados.²³

La sensibilización frente a LTP no es específica de las frutas rosáceas (melocotón, manzana, pera, albaricoque, ciruela, nectarina y fresa). Pacientes sensibilizados a LTP pueden presentar reacciones alérgicas tras la ingestión de una serie de alimentos que son botánicamente distintas a las Rosáceas, como los frutos secos, el maíz o la cerveza, y dichas reacciones se han relacionado con la cantidad de IgE específica circulante para LTP melocotón.^{25,33}

Por otra parte, no se ha de pensar que cuando un paciente presenta reacciones alérgicas a la ingesta de frutos secos u otros alimentos, aunque esté sensibilizado a LTP como el Pru p 3, esta sea la sensibilización responsable de los síntomas. De hecho no es así. Nuestro grupo ha analizado el perfil de sensibilización molecular de todo niño sensibilizado a frutos secos que acudió a nuestra unidad durante los 2012 y 2013. La muestra fue de cincuenta niños, dieciocho de los cuales consultaban por haber presentado reacciones anafilácticas, dieciséis reacciones de urticaria y/o angioedema, diez por síndrome oral (SAO) y diez estaban sensibilizados (PRICK y CAP positivos a frutos secos) aunque eran tolerantes, es decir, no presentaban ningún síntoma a su ingesta. La sensibilización a LTP (Pru p 3) estuvo presente en el 55% de los casos. El 43% estaba sensibilizado a proteínas de almacenamiento (PRS), jug r1 y ara h2. El 29% a proteínas del abedul (PR10) y el 20% a profilinas. Ni la sensibilización a LTP (OR=0,51) ni a PR10 (OR=0,53) se relacionaron con la gravedad. Los sensibilizados a PRS tuvieron una probabilidad tres veces mayor de presentar sintomatología grave (anafilaxia, urticaria-angioedema) que los que no lo estaban (OR=3,19). Pru p3 (LTP), jug r1, ara h2 (PRS) y Cor a1 (PR10), fueron los marcadores LTP, PRS y PR10 más sensibles en nuestra serie.³⁴

La primera evidencia de que los LTP de polen y fuentes de alimentos tienen una reactividad cruzada in vitro provino de estudios entre el melocotón y la artemisa.³⁵ Pru p3 y Art v3, dependiendo de las diferentes estudios, se han mostrado como los principales marcadores de sensibilización²⁷.

Asero demostró por primera vez la reactividad cruzada inmunológica entre LTP de frutas y verduras sin relación botánica, concluyendo que las LTP son verdaderos panalergenos.³⁶ Otros estudios confirmaron la reacción cruzada que existe entre LTP de rosáceas, polen de Artemisa y castaña³⁷ y Pastorello determinó que las LTP existentes en el maíz presentar reacción cruzada con la LTP del melocotón y del arroz.³⁸

Asero y colaboradores, en 2002, objetivaron en un grupo de 20 pacientes la asociación entre la sensibilización LTP a rosáceas y las nueces. El 80% de los pacientes habían presentado síntomas con los frutos secos (avellana, nuez, pistacho); en 11 casos (55%) las nueces causaron síntomas sistémicos y anafilaxia en dos. Una prevalencia tan alta de alergia clínica sugiere una gran reactividad cruzada entre la LTP contenida en las rosáceas y los frutos secos. El 40% presentaron síntomas con cacahuete. El maíz no fue tolerado por cuatro pacientes (20%) y la cerveza no fue tolerada por dos (10%).³⁹

Shan Deng y Jia Yin llevaron a cabo un trabajo en el que se concluyó que las reacciones graves por sensibilización alérgica LTP a alimentos, en China, era debido a una sensibilización primaria frente al polen de artemisa. De un total de 148 pacientes sensibilizados Artemisa fue prevalente la sensibilización a Pru p3, Ara h9 o Cor a8 (80%, 69% o 63% respectivamente) entre los individuos con alergia alimentaria. Los pacientes reacciones sistémicas tuvieron valores más altos de Pru p3, Ara h9 y Cor a8 que los que presentaban síntomas leves, como el SAO.⁴⁰

Otros pólenes que se ha relacionado como causantes de sensibilización primaria a LTP, además de la artemisa (Arta v3), son: el plátano (Pla a3), Parietaria judaica (Par j2), y Olivo (Ole e7). Sin embargo estas dos últimas LTP parecen no tener reactividad cruzada con alimentos alergénicos LTP ya que Pru p3 comparte epitopes con LTP de muchas frutas, nueces y vegetales, e incluso con Artemisa, pero no con Par j2 u Ole e7, por lo que parece que ninguno de estos dos pólenes están vinculados al Síndrome LTP.³⁰

Tabla 1.SINDROME DE ALERGIA POLEN-ALIMENTO

Área Geográfica	Pólenes	Alimentos	Alérgenos
Zonas ricas en Abedul	Abedul	Rosáceas, Apiáceas, Avellana	Homólogos de Bet v1 (PR10), Profilinas
Centro de Europa	Abedul, Artemisa	Apiáceas	Homólogos de Bet v1 (Api g 1, Dau c 1)
España	Gramíneas, Polisensibilizados	Rosáceas	Profilinas, CCD
España	Plátano de sombra	Avellana, cacahuete, plátano, manzana, lechuga, garbanzo, apio, maíz	Profilinas, LTP
España	Quenopodiáceas	Plátano, melón, ajo, melocotón	No identificados, Profilinas?
EEUU	Ambrosía	Cucurbitáceas, plátano	No identificados, Profilinas?
Italia	Parietaria	Pistacho	No identificados

Fuente: Cuesta J, Díaz A, Alvarado M, González E. Tratado de Alergología. 2ª edición. SEAC. Tomo II ³²

Tabla 2.Alimentos más frecuentes con contenido en LTPs

Albaricoque	<i>Pruar 3</i>	Fresa	<i>Fra a 3</i>	Mandarina	<i>Cit r3</i>	Sésamo	<i>Ses i LTP</i>
Apio	<i>Api g2</i>	Girasol	<i>Hel a3</i>	Manzana	<i>Mal d3</i>	Tomate	<i>Sola IL3</i>
Arroz	<i>Ory s14</i>	Granada	<i>Pun g1</i>	Melocotón	<i>Pru p3</i>	Trigo	<i>Tri a 14</i>
Avellana	<i>Cor a 8</i>	Judía Verde	<i>Pha v3</i>	Mora	<i>Mor n3</i>	Uva	<i>Vit v1</i>
Cacahuete	<i>Ara h9</i>	Kiwi amarillo	<i>Act c10</i>	Mostaza blanca	<i>Sin a3</i>	Zanahoria	<i>Dau c3</i>
Castaña	<i>Cas s 8</i>	Kiwi verde	<i>Act d10</i>	Naranja	<i>Cit s3</i>		
Cebolla	<i>All c3</i>	Lechuga	<i>Lac s1</i>	Nuez Nogal	<i>Jurg r3</i>		
Cereza	<i>Pruarv 3</i>	Lentejas	<i>Len c3</i>	Pera	<i>Pyr c3</i>		
Ciruela	<i>Pru d3</i>	Limón	<i>Cit l3</i>	Plátano	<i>Mus a 3</i>		
Espárragos	<i>Aspa o1</i>	Maíz	<i>Zea m14</i>	Repollo	<i>Bra o3</i>		

Fuente Adaptada: Aruano A, Urbani S, Frati F, Nucera E. Allergol Immunopathol(Madr).2020. May 8³¹

Fuente Adaptada: Cuesta J, Díaz A, Alvarado M, González E. Tratado de Alergología. 2ª edición. SEAC. Tomo II ³²

1.1.c.4 Distribución Geográfica

En el área mediterránea, la LTP son los principales alérgenos de las frutas rosáceas y de diferentes hortalizas y frutos secos. La Pru p3 es la LTP más representativa, y en algunos casos, está representada en el 100% de los paciente sensibilizados a diferentes LTP; también dependiendo de los criterios de selección, ubicación geográfica y número de participantes. Así lo demuestra en la comparación de tres grandes estudios: Barber et al, Ciardiello et al y Scala et al. se resume los resultados de estos tres estudios en los que el porcentaje de Pru p3 es un 13% de 786 pacientes, 12,3% de 4.297 y 9,8% de 16.408 respectivamente. ²⁷

En el norte y centro de Europa, la alergia a la fruta es principalmente descrita como un fenómeno de reacción cruzada resultante de la sensibilización a alérgenos homólogos al polen (abedul), y los pacientes generalmente presentan sólo leve síntomas restringidos a la cavidad oral. En contraste,

en el área mediterránea, los pacientes también sufren de alergia a diferentes frutas sin relación aparente con el polen y frecuentemente tienen reacciones sistémicas.²² Este fenómeno de distribución geográfica peculiar parece prácticamente ausente en el Norte de Europa, como lo demuestra el hecho de que casi todos los estudios provienen de España, Italia y Grecia. Este hecho ha llevado a la hipótesis de que la sensibilización primaria a este alérgeno esté vinculada a factores ambientales que están presentes específicamente en estas áreas⁴¹.

De este modo podemos hablar de dos modelos interesantes: Un modelo de Europa Central en la que la Alergia Alimentos por vegetales se debe a la sensibilización de proteínas de pólenes (PR10) que se caracteriza por ser termolábiles y se relacionan con la presencia de síntomas locales en la mucosa oral por la ingesta de alimentos de origen vegetal en lo que se conoce como Síndrome Polen-Vegetales. Y Otro modelo del Area del Mediterraneo en la que dicha Alergia se debe a la sensibilización a las nsLTP con características distintas (ya mencionadas en otros apartados) que se asocia a una sensibilización por la ingesta y que no está relacionado con la polinosis⁴².

Basado en el vínculo común entre las alergias alimentaria y palinología, así como sobre su dependencia de la meteorología, es importante tener en cuenta que el clima de la región estudiada es del tipo Atlántico, y por lo tanto se define por una precipitación anual alta (1,000 – 1,500mm³/año). La carga de polen en la región se compone principalmente del polen de Gramíneas, con una presencia de polen de leve a moderada de la familia Betulaceae (abedules), y una ausencia total de polen de los géneros Artemisa, Parietaria y Olivo. En contraste, con la Cuenca Mediterránea donde el promedio de precipitación anual es mucho más (aproximadamente 500 mm³/año, y la carga polínica de la región se caracteriza por una menor sensibilización al polen del césped (o gramíneas) y una mayor concentración del polen de olivo, parietaria, artemisa y plátano⁴³.

España es el cuarto productor de melocotón del mundo y segundo mayor productor de Europa después de Italia, con el 70% de los productos que se consumen como fruta fresca. Además, se ha sugerido que la inhalación de pólenes que contienen LTP, como artemisa y polen de plátano, por poblaciones altamente expuestas, podría ser la causa subyacente de su sensibilización⁴⁴. Sin embargo los resultados del estudio de Azofra y colaboradores parecen demostrar lo contrario, apoyando el origen alimentario de las sensibilizaciones ⁴⁴.

En un estudio realizado en Barcelona (España) en el que describen el perfil clínico y el perfil de sensibilización a LTP en un total de 130 niños, observaron que los pacientes sensibilizados a polen

LTP tenían IgE para un espectro más amplio de LTP de alimentos vegetales que aquellos que no lo eran, por lo que sugieren la necesidad de estudios prospectivos para evaluar si este fenómeno corresponde a un mecanismo diferente de sensibilización primaria (es decir, por inhalación versus vía oral/ piel) y hasta qué punto la sensibilización al polen LTP contribuye a la "propagación de IgE" o, alternativamente, si simplemente refleja una reactividad cruzada más amplia⁴⁵.

I.1.d Mecanismo Inmunológicos

I.1.d.1 Tolerancia

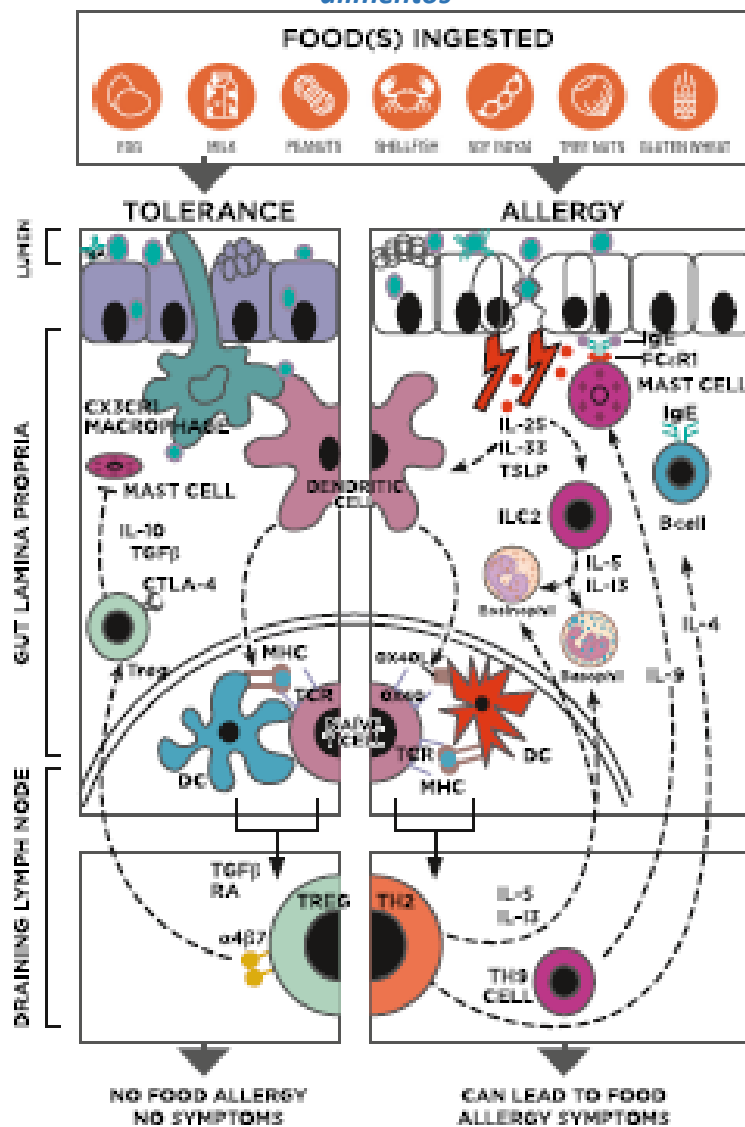
Los macrófagos CX3CR1 toman muestras de antígenos alimentarios de la luz intestinal, que luego transfieren a las células dendríticas (DC) en la lámina propia del intestino. Las células dendríticas puede transferir el antígeno procesado a los ganglios linfáticos de drenaje, y en el contexto de mediadores no inflamatorios, como la transformación del crecimiento factor-beta (TGF- β) y ácido retinoico, las células dendríticas presentan péptidos alimentarios del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a los receptores de células T (TCR) en células T vírgenes. Esta interacción promueve la diferenciación de células T vírgenes en células reguladoras T específicas de antígeno alimentario (Tregs), específico de alimentos, las tregs luego viajan a la lámina propia a través de $\alpha 4\beta 7$ donde fomentan el mantenimiento de la tolerancia al antígeno alimentario a través de la expresión CTLA-4 y la liberación de citoquinas TGF- β e IL-10. CTLA-4 inhibe las células T Th2 mientras que TGF- β e IL-10 suprimen las células efectoras que promueven alergias como los mastocitos y también alientan el mantenimiento de IgA en la luz (Figura 2, Figura 3)⁴⁶.

I.1.d.2 Alergia

Como se puede apreciar en las, en presencia del daño intestino daño epitelial, citoquinas proinflamatorias, como IL-33, IL-25 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) se secreta y promueve la expansión de células linfoides innatas tipo 2 (ILC) y activación de células dendríticas. La activación de las células dendríticas, en presencia de estas citoquinas proinflamatorias, absorben y procesan el antígeno a péptido y regulan la expresión de la proteína de superficie OX40L. El péptido del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en células dendríticas y a los receptores e células T (TCR) en las células T virgen interactúa, así como el OX40L en células dendríticas y OX40 de células T ingenuas. Esta interacción promueve la diferenciación de células T virgen a células T tipo 2 colaboradores (Th2). Las células Th2 y las ILC pueden secretar citoquinas

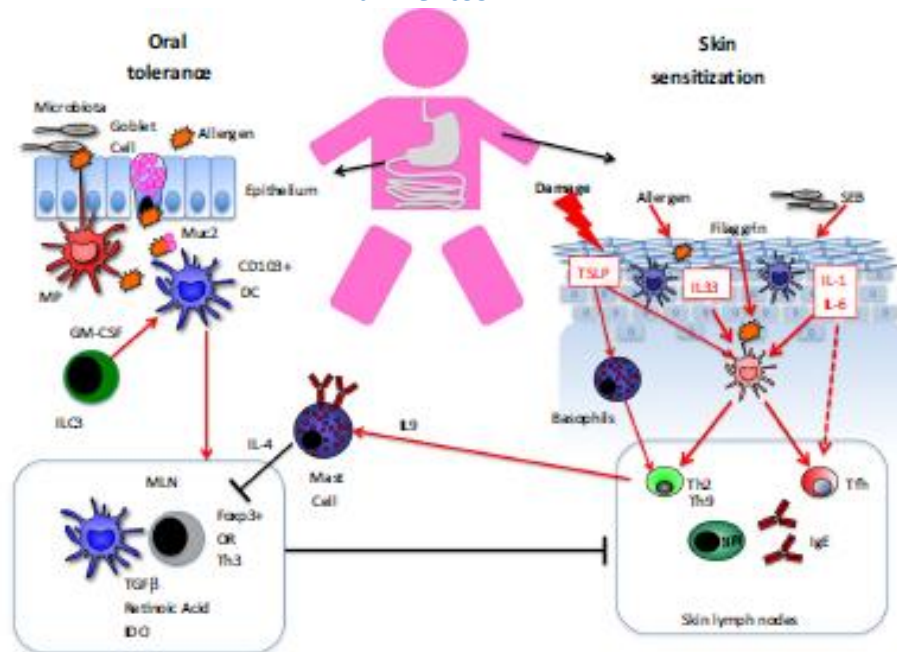
proinflamatorios como IL-5 e IL-13, promoviendo así el reclutamiento de eosinófilos y basófilos en la lámina propia intestinal que conduce a promover la sensibilización alérgica. Las células Th2 también secreta IL-4, que permite el cambio de clase de células B para promover alimentos específicos productores de IgE. Las células Th9 también juegan un papel importante en el desarrollo de la respuesta alérgica por secreción de IL-9, que promueve el reclutamiento de mastocitos.^{13, 46}

Figura 2. Mecanismo Simplificado Inmunológico de la tolerancia y sensibilización de los alimentos



Fuente: Clinical Reviews in Allergy Immunology. 2016;018:8710-3⁴⁶

Figura 3. Mecanismo detallado Inmunológico de la tolerancia y sensibilización de los alimentos



Fuente: Clínica Et Experimental Allergy, 2015. 45, 1483 – 1496¹³

II. JUSTIFICACIÓN

II JUSTIFICACION.

Se conoce la historia natural de la alergia a la leche y a huevo y se sabe que más del 90% de los niños sensibilizados a leche o huevo alcanzarán tolerancia antes de cumplir los 10 años. También existen algunos estudios de la historia natural de la alergia al cacahuete o a la nuez, pero actualmente se desconoce la prevalencia e historia natural de gran cantidad de alimentos de origen vegetal.

Alduraywish S. y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohorte longitudinal en el que se incluyeron pacientes con alto riesgo de atopia basándose en sus antecedentes familiares. A estos pacientes se les realizó un seguimiento desde los 6 meses hasta los 18 años de edad y describen la historia natural de los patrones de sensibilización para el huevo, la leche y el cacahuete. En este estudio se observó que los niños alérgicos a estos alimentos adquieren tolerancia a ellos a lo largo de su crecimiento. A los 12 meses la sensibilización para el huevo, cacahuete y leche fue del 19,2%, 14,7%, 8,7% respectivamente. A los 18 años la sensibilización a leche y huevo disminuyó de un modo notable, hasta un 5%: pero la del cacahuete solo disminuyó levemente hasta alcanzar un 6,7%. Por otra parte se observó que algunos de estos niños desarrollaban nuevas sensibilizaciones a alimentos a lo largo del estudio y que factores como el sexo y padecimiento de dermatitis atópica durante los primeros años de vida y/o la sensibilización frente a aeroalérgenos modificaban la historia natural de la leche y el huevo, pero no la sensibilización al cacahuete.¹

Como ya se ha comentado los principales alérgenos alimentarios en la infancia, en orden de frecuencia, son huevo, leche seguidos de frutas, frutos secos, pescados y mariscos.⁸ Asimismo, durante la infancia es frecuente encontrar sensibilización asintomática a algún alimento, principalmente leche y huevo, por lo que los porcentajes de sensibilización alimentaria en los 2 primeros años de la vida (6%) descienden al 2,2% de alergia a la leche de vaca⁴⁷. No hemos encontrado bibliografía que analice, específicamente, la historia natural de la sensibilización frente a frutas rosáceas y LTPs. Algunos estudios analizan la historia natural de alguno de estos alimentos por separado: Nicolaou N. y colaboradores, evaluaron a un grupo de 1.029 niños desde el nacimiento hasta los 8 años. Solo 17 (1,6%) tenían antecedentes parentales de alergia al cacahuete. Realizaron pruebas cutáneas (Prick) a 919, de los cuales 47 (5,1%) alcanzaron sensibilización a lo largo del tiempo en que fueron controlados (Prick, determinación de IgE específica positiva) al cacahuete, llegando a la conclusión de que la prevalencia de la alergia al

cacahuete (pacientes sintomáticos tras la ingesta del cacahuete) es sustancialmente menor que la sensibilización y que los métodos actuales de evaluación de la sensibilización al cacahuete (Prick, Determinación sérica de IgE específica y Diagnóstico molecular por componentes) no predicen con precisión los pacientes alergia. Algo similar se demuestra en otros estudios.^{48, 49, 50, 51.} En todos ellos la sensibilización frente al cacahuete (Prick o CAP positivos) es mucho menor que la verdadera alergia (Prick o CAP y PEC positiva). Además en estos estudios se ha podido comprobar que aproximadamente el 20% de pacientes jóvenes pueden superar la alergia al cacahuete y solo un 10% a la nuez. Aunque no siempre la tolerancia adquirida es permanente, el 8% de los tolerantes volvieron a recaer⁴⁹. Por otra parte se ha comunicado que el consumo temprano y sostenido de productos con cacahuete se asocia con una disminución significativa en el desarrollo de la alergia al cacahuete en lactantes de alto riesgo y que, por el contrario, la evitación del cacahuete se asoció con una mayor frecuencia de alergia a dicho alimento. A este respecto es muy ilustrativo el trabajo de Du Toit⁵² y colaboradores que en un interesante estudio de cohortes ha demostrado que la ingesta de cacahuete en niños sensibilizados tolerantes a los que se les permitió continuar comiendo cacahuetes es preferible a su prohibición. Un 10,63% de los niños en que se permitió su ingesta se hicieron intolerantes a ellos por un 35,3% de los que se les prohibió.

La historia natural de alergia alimentaria se puede evaluar desde dos diferentes perspectivas. La primera, partiendo de pacientes sensibilizados sintomáticos, evaluando el porcentaje de estos niños que alcanzan tolerancia al alimento al que están sensibilizados, así como el tiempo transcurrido hasta lograrlo. La segunda, partiendo de pacientes sensibilizados tolerantes, comprobando si dicha tolerancia se pierde en algún momento, así como el tiempo que transcurre hasta ello y si esta sensibilización puede considerarse predictiva de futuras nuevas sensibilizaciones. El problema es complejo dado que en la historia natural, probablemente, influyan múltiples variables: las costumbres culinarias de cada país y su idiosincrasia, la forma de consumo de los alimentos, el tipo de cocción⁵², el contenido en grasa del procesado, así como la posible sensibilización a pólenes²², por lo que no es raro que la historia natural varíe en diferentes estudios, de acuerdo al tipo de alimento, edad de la población y pertenencia geográfica de los diferentes estudios analizados⁷.

Como hemos señalado los alimentos vegetales más estudiados en cuanto a su historia natural ha sido el cacahuete. Respecto al resto de frutos secos, se conoce relativamente poco en cuanto a su evolución. Se puede iniciar desde la infancia o en la edad adulta, encontrando también, que

aquellos que están sensibilizados a más de dos frutos secos, tienen una menor probabilidad de conseguir una tolerancia espontánea⁵¹.

Los estudios sobre la historia natural de alergia a alimentos de origen vegetal, son muy escasos y limitados. Se asume, por lo general, que una vez que se ha detectado sensibilización a alguno de ellos, deben evitarse de la dieta de por vida pero no hay consenso sobre ese particular y no existe evidencia bibliográfica al respecto. Tampoco se ha estudiado los efectos dietéticos e inmunológicos que pueden producirse con dietas restrictivas de dichos alimentos.

La ausencia de este tipo de estudios es comprensible debido a la dificultad de realizar estudios aleatorizados doble o simple ciego por cuestiones éticas. Debido a ello la actitud de los diferentes facultativos ante la presencia de un niño con sensibilización frente a alguna fruta rosácea es muy variable, dependiendo de criterios, convicciones y experiencias personales, no contrastadas.

Así, algunos facultativos, como medida de prevención para evitar reacciones alérgicas futuras, deciden prohibir a estos niños la ingesta de todo tipo de frutas rosáceas, incluidos frutos secos aunque no se haya detectado sensibilización. Otros prohíben los alimentos a los que los pacientes están sensibilizados, aunque no se haya demostrado intolerancia. Ambas estrategias es la que, en este estudio, hemos llamado dieta exenta o restringida. Por último, algunos facultativos, sólo prohíben la ingesta de aquellos alimentos cuya intolerancia haya quedado demostrada mediante prueba de provocación oral, permitiendo la ingesta del resto de alimentos. Lo que hemos llamado dieta libre.

Conocer la Historia Natural de la alergia a LTP y dilucidar qué comportamiento, permisivo o restrictivo, es el más adecuado de cara a la evolución de los pacientes es muy importante, tanto para el médico como para los pacientes, que dispondrían de una guía con la que orientarse. También es una necesidad para que las Instituciones sanitarias puedan prever los recursos materiales y económicos necesarios para poder afrontar esta enfermedad del modo más eficiente. Intentar dilucidar alguna de esas importantes cuestiones prácticas ha sido el objetivo que ha inspirado la realización del presente estudio.

III. HIPOTESIS
IV. DEFINICIONES
V. OBJETIVOS

III HIPÓTESIS

La mejor estrategia preventiva, en niños en los que se haya detectado sensibilización alérgica frente a LTP, sería aquella que condujera, en primer lugar, a un menor número de nuevas sensibilizaciones a otros alimentos con contenido en LTPs y, sobre todo, aquella que lograra un porcentaje menor de reacciones sintomáticas, en especial las más graves (anafilaxias), tras la ingesta de alimentos que contengan LTPs.

Con el fin de lograr dichos objetivos caben plantearse, desde un punto de vista teórico, diversas estrategias o alternativas. Nosotros nos hemos planteado analizar cuatro en total, dos contrapuestas (dieta libre o restrictiva) para aquellos pacientes alérgicos (sensibilizados, sintomáticos); y lo mismo en pacientes, sensibilizados, pero asintomáticos.

En pacientes sintomáticos:

III.1 Estrategia 1

Aquella que, en los pacientes alérgicos (sensibilizados, sintomáticos) frente a cualquier alimento que contenga LTP, prohíba tan solo aquél o aquellos alimentos con Prueba de exposición controlada (PEC) positiva, permitiendo la ingesta (dieta libre) de cualquier otro alimento con contenido en LTPs en el que conste su tolerancia, bien por anamnesis, bien por PEC negativa.

III.2 Estrategia 2

La que prohíbe la ingesta, no solo del alimento con PEC positiva, sino también de todo alimento que contenga LTPs (dieta exenta o restrictiva), en aquellos pacientes, alérgicos, sintomáticos frente a uno cualquiera de los alimentos que contengan LTP.

En pacientes sensibilizados asintomáticos en los que, casualmente, se detecta sensibilización a algún alimento con contenido LTP, en el curso de cualquier otro estudio alérgico.

III.3 Estrategia 3

Aquella que prohíbe la ingesta de cualquier alimento conocido con contenido en LTPs (dieta restrictiva o exenta), a pesar de que los pacientes presenten tolerancia tras su ingesta.

III.4 Estrategia 4

Por último, en contraposición con la estrategia anterior, está la de permitir la ingesta de cualquier alimento con contenido en LPTs, siempre que por anamnesis o por PEC, estuviera claro que el paciente toleraba dichos alimentos.

IV DEFINICIONES

Así pues, los pacientes de nuestra muestra, se han clasificado en las siguientes categorías o grupos:

IV.1 Grupo 1. Sintomáticos con Dieta Libre

En este grupo se incluyen todos aquellos pacientes que cumplen las siguientes características:

- **Sintomáticos.** Es decir, presentan síntomas cada vez que ingieren un determinado alimento con contenido en LTP (PEC positiva a dicho alimento).
- Dieta exenta del alimento con PEC positiva, como no puede ser de otro modo, pero se les permite la ingesta del resto de alimentos con contenido en LTPs (**Dieta libre**), aunque esté sensibilizado (prueba cutánea y/o CAP positivo) cuando por anamnesis se demuestra la tolerancia a dichos alimentos o, en caso de dudas, tras comprobación con una PEC negativa.

IV.2 Grupo 2. Sintomáticos con Dieta Exenta (restrictiva)

En este grupo se incluyen todos aquellos pacientes que cumplen las siguientes características:

- **Sintomáticos.** Es decir, presentan patología cada vez que ingieren un determinado alimento con contenido en LTP (PEC positiva a dicho alimento).
- **Dieta exenta** tanto del alimento con PEC positiva, como de cualquier otro alimentos con contenido en LTPs a pesar de que, en aquél momento, se toleraran.

IV.3 Grupo 3. Asintomáticos con Dieta Libre

En este grupo se incluyen todos aquellos pacientes que cumplen las siguientes características:

- **Asintomáticos.** Es decir, no presentan ningún tipo de patología cuando ingieren alimentos con contenido en LTPs, y la sensibilización a algún alimento de esta familia ha sido un hallazgo inesperado.
- **Dieta libre.** Se les permite la ingesta de los alimentos a los que están sensibilizados así como al resto de alimentos con contenido en LTPs (Dieta libre).

IV.4 Grupo 4. Asintomáticos con Dieta Exenta (restrictiva)

En este grupo se incluyen todos aquellos pacientes que cumplen las siguientes características:

- **Asintomáticos.** Es decir, no presentan ningún tipo de patología cuando ingieren alimentos con contenido en LTP, a pesar de lo cual, bien por consejo médico, bien por propia iniciativa del paciente o de sus familiares se ha eliminado de su dieta todos aquellos alimentos a los que el paciente está sensibilizado.

Nuestro estudio no es un trabajo prospectivo por lo que han de aclararse algunos aspectos de él. El consejo dietético que, en principio, se daba a todos los pacientes en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital de Elche era que siguieran una dieta libre: estrategia 1 para los pacientes sintomáticos y la estrategia 3 para los asintomáticos.

Pero ese consejo no siempre fue seguido, bien por iniciativa de los propios pacientes o sus cuidadores, bien por consejo de otro médico o servicio de alergología. En algunas ocasiones el consejo de estos médicos fue opuesto al nuestro y consistía en la prohibición de un listado de alimentos en los que se incluían las frutas rosáceas y los frutos secos. Rara vez se incluían otros alimentos de origen vegetal.

Con respecto a los síntomas que pueden presentar los pacientes con sensibilización frente a LTPs hemos tenido en cuenta los siguientes:

Urticaria. Lesión elemental maculo-papular tipo habones pruriginoso, evanescente en menos de 24 horas, única, o múltiple, en ocasiones confluyente de grandes elementos, y benigna, que se resuelve sin lesión residual. Manifestación que puede presentarse aisladamente, o precediendo a una reacción generalizada.

Angioedema. Edema por afectación de la dermis profunda o hipodermis. Clínicamente hay zonas subcutáneas, sobre elevadas, pastosas al tacto, cubiertas de una piel de aspecto normal o

levemente eritematosa. El paciente aqueja de sensación de tirantez pruriginosa o tipo quemazón. Su aparición es brusca, pero su resolución es más lenta, de horas a 1-2 días. Puede darse en cualquier localización, pero la más frecuente es en cara, afectando párpados, labios, lengua, o úvula. Puede presentarse igualmente como manifestación aislada, o junto a otros síntomas que componen el denominado síndrome de alergia oral, o como primera manifestación de una reacción sistémica posterior.

Síndrome de alergia oral (SAO). Cuadro clínico que comprende síntomas localizados a nivel de la mucosa oro-faríngea, que pueden resultar como expresión de una dermatitis de contacto local o bien como primera manifestación de una reacción mediada por IgE en la mucosa gastrointestinal. Su inicio es inmediato a la ingestión del alimento, de carácter local y leve, que desaparecen en menos de 3-4 horas con o sin tratamiento con antihistamínicos. Puede manifestarse aisladamente como prurito orofaríngeo, o acompañarse de otros síntomas como angioedema labial, lingual, de úvula, urticaria oral o peribucal, o sensación de bolo faríngeo o prurito en la piel del cuello.

Anafilaxia. Afectación multiorgánica potencialmente fatal que ocurre generalmente a los pocos segundos o minutos tras la ingestión del alimento. Se puede manifestar como prurito palmo-plantar-ótico-genital, y generalizado, junto a eritema generalizado urticariforme, angioedema, y/o manifestaciones a otro nivel como gastrointestinal con despeños diarreicos, dolor abdominal tipo cólico, vómitos, pirosis; neurológico con mareo o inconsciencia; respiratorio como broncoespasmo con tos repetitiva, disnea, sibilantes, o rinoconjuntivitis con estornudos en salva, hidrorrea, epifora, inyección conjuntival, y prurito naso ocular; o cardiovascular con hipotensión, angina, o arritmias cardíacas.

V OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal que se pretende con este trabajo es conocer la historia natural de los pacientes sensibilizados a Proteínas de Transferencia de Lípidos en la infancia, e intentar averiguar si existe una estrategia dietética que prevenga la aparición de nuevas sensibilizaciones y síntomas durante su evolución.

Con ese propósito se ha procedido a analizar, en un grupo de niños sensibilizados al melocotón entre los años 1980 a 2010, los siguientes aspectos de la historia natural de esta enfermedad:

1. La aparición de **nuevas sensibilizaciones** a alimentos con contenido en LTPs a lo largo de su evolución y su posible relación con la dieta seguida por los pacientes.
2. El **desarrollo de tolerancia** alcanzada a los alimentos a los que los pacientes eran alérgicos en su infancia, una vez alcanzada la edad adulta y su posible relación con la dieta seguida por los pacientes.
3. La **pérdida de tolerancia** de alimentos a los que los pacientes presentaban sensibilización asintomática durante la infancia y su posible relación con la dieta seguida por los pacientes.
4. La aparición o agravamiento de **nuevos síntomas**, y la posible relación con la dieta seguida por el paciente
5. Valorar el análisis molecular (Pru p3) en la visita final y observar si existe relación con la dieta seguida por el paciente.
6. Describir las sensibilizaciones frente a neumoalérgenos comunes en su momento inicial y final.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

VI.1 Diseño y tipo de estudio

El presente estudio es un estudio de cohortes observacional retrospectivo con un corte transversal actual.

VI.1.a Consideraciones generales y número total de pacientes

Se hizo una revisión de la base de datos de todos los pacientes atendidos en el servicio de Alergia Pediátrica del Hospital General Universitario de Elche entre los años 1980 al 2012 (N = 13.550), que en el momento en que consultaron por primera vez tenían menos de 14 años de edad.

Con los mil primeros pacientes de nuestra base de datos (muestra piloto) se comprobó que 41 (4%) estaban sensibilizados frente a algún alimento en cuya composición podían estar presentes las LTPs.

El melocotón forma parte de los alérgenos rutinarios que se testan sistemáticamente en todos los pacientes que consultan en la unidad de alergia independientemente del motivo de consulta. Por tal motivo, tomando la presencia de sensibilización al melocotón, se tomó como criterio de inclusión necesario para la selección de la muestra.

Teniendo en cuenta que la prevalencia del melocotón en la muestra piloto fue de un 4%, se calculó que el tamaño mínimo de la muestra debería ser de 85 pacientes, con una precisión del 4% y un nivel de confianza del 95%.

Los candidatos a participar en el estudio se seleccionaron de manera consecutiva conforme, en la base de datos, cumplían los criterios de inclusión establecidos para cada uno de los grupos.

VI.2 Criterios de selección

VI.2.a Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos y menores 14 años en su primera visita, en el periodo de 1982 a 2010.
- Pacientes con prueba cutánea positivas frente a melocotón, toleraran o no el alimento.

- Pacientes que acepten la inclusión en el estudio y firmen el consentimiento informado.

VI.2.b Criterios de exclusión:

- Pacientes que rechacen su inclusión en el estudio.
- Pacientes que no se puede localizar por cualquier motivo
- Pacientes a los que por enfermedad de la piel, toma de medicamentos u otras condiciones, no se les pudiera realizar pruebas cutáneas o extracción de sangre para los estudios Ig E específica.

VI.3 Variables del estudio

- Sexo
- Edad (en años): Calculada a la fecha de la primera visita y en el momento actual
- Motivo de consulta de la primera visita.
- Año de la primera visita
- Tiempo de Evolución de evolución de la enfermedad expresado en años. Se obtendrá de la diferencia de la edad actual y la edad de la primera visita
- Tiempo de Aparición de nuevas alergias alimentos expresado en años. Se objetivará de la diferencia de la edad de aparición de los síntomas y la edad de la primera visita
- Prueba cutánea positiva (Prick) en la primera visita realizada en la Unidad de Alergia Infantil. Dato obtenido en la base de datos. En la Unidad de Alergia Pediátrica a cualquier alimento que pueda contener LTP (Ver Anexo 1) que también tienen este alérgeno.
- Perfil molecular: se obtendrá a partir estudio in Vitro, mediante la solicitud de IgE específica de los alimentos sensibilizados de rutina.
- Alimento que ingiere habitualmente en la actualidad, con especial detalle de los que pueden contener LTP, y su tolerancia o intolerancia
- Tipo de ingesta del alimento: con piel o sin piel
- Si lo tomara sin piel, motivo por el que lo come sin piel: Porque no le gusta o Porque no la tolera.

- Motivo por el que no come actualmente cualquiera de los alimentos incluidos en el anexo 1: a/Porque no le gusta, b/Porque no lo tolera (presenta síntomas), c/ Porque nunca lo ha comido, d/ Por indicación médica.
- Tipo de síntomas que presenta tras la ingesta de cada uno de los alimentos mencionados: En la primera visita y en la actualidad: SAO, urticaria, angioedema, síntomas del aparato respiratorio, síntomas del aparato digestivo, anafilaxia. El paciente podía presentar más de un síntoma y con más de un alimento, recogiendo todo ello en la base de datos. La anafilaxia se considerará un síntoma más y, entonces, no se contabilizará como síntoma aparte aquellos que habían justificado el diagnóstico de anafilaxia.
- Cantidad de dichos alimentos que puede tolerar. Se cuantificará según la cantidad de las piezas: menos de la mitad de una pieza, una, dos, tres, cuatro o más de cinco de piezas
- Tiempo que transcurre desde la ingesta hasta los síntomas: menos de una hora (reacción inmediata) o más de una hora (reacción tardía).
- Tipo de procesado del alimento: crudo, en zumos, conservas, fritos, cocidos o cualquier otro tipo de procesado.
- Edad (en años) desde la que no tolera cada uno de los alimentos mencionados.
- Necesidad del uso de adrenalina tras la ingesta de dichos alimentos.

PLAN DE TRABAJO

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a las siguientes etapas:

- selección de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión
- realización de las encuestas
- realización pruebas cutáneas e IgE específica
- análisis de los datos y elaboración del informe final
- exposición o publicación de los resultados.

VI.4 Extracción y recogida de datos:

1. Se seleccionarán de forma consecutiva los pacientes que cumplan los criterios de inclusión conforme acudieron a su revisión en la consulta de Pediatría del Hospital de Elche.
2. Obtendremos la base de datos a partir del sistema de Abucasis para obtener números de teléfono de contacto
3. Mediante contacto telefónico se solicitará su consentimiento para participar en el estudio
4. Si da su consentimiento, se citará al paciente a la consulta de Alergia Pediátrica donde firmarán el consentimiento informado.
5. Se realizará el cuestionario (Anexo 1) y recogida de información adicional (Anexo 2). En la plantilla de recogida de los datos se evitará la consignación de datos personales del paciente que pudieran permitir su identificación
6. Posteriormente realizaremos la siguiente prueba en la consulta:
 - a. Prick Test: A todos los pacientes se les realizará una batería de pruebas cutáneas mediante la técnica de prick test, siguiendo la normativa ESACI (57,58) y utilizando lancetas especiales para pruebas cutáneas (tipo Miles). Las pruebas consistieron en la aplicación sobre la piel del paciente de alérgenos o antígenos comerciales de alimentos y pólenes, que a través de una incisión con una lanceta penetran en la piel, transcurrido 15 minutos, se leerá el tamaño de la pápula para ser medido utilizando un film transparente donde se copiará la pápula. Se considerará positiva

la prueba cuando el tamaño de la pápula sea mayor que el control negativo en al menos 3mm si se mide el diámetro mayor de la pápula, o 7mm² si se determina el área.

7. Ese mismo día se le entregará la solicitud para solicitar IgE específica (se podrá aprovechar alguna analítica de rutina del paciente y se podrá añadir a esta analítica).
 - a. Se solicitará la IgE específica Pru p3 en la Visita Final. La prueba se considerará positiva a partir de 0.35 KU/L.

8. En la Visita Final según los síntomas que presente en la actualidad tras la ingesta de alimentos se darán al paciente las siguientes recomendaciones:
 - a. Si el paciente ha evitado los alimentos que inicialmente se le prohibieron y no ha tenido ningún problema con ningún nuevo alimento, se mantendrá la misma dieta.
 - b. Si el paciente ha evitado los alimentos que inicialmente se le prohibieron y ha tenido algún problema con cualquier otro alimento, se retirará dicho alimento de la dieta y se recomienda revisión y nuevo estudio completo al servicio de Alergología del hospital de Elche, sección de Adultos.
 - c. Si el paciente no ha evitado los alimentos que inicialmente se le prohibieron y los ha tolerado sin ningún síntoma, se le recomendará mantener la misma dieta.
 - d. Si el paciente no ha evitado los alimentos que inicialmente se le prohibieron y tiene ocasionales síntomas (SAO, Urticaria, Anafilaxia, Angioedema), se recomendará continuar con los alimentos que tolera y retirar aquellos le hayan causado síntomas, por leves que sean, si son evidentes, y se remitirán para revisión y nuevo estudio completo al servicio de Alergología del hospital de Elche, sección de Adultos.

VI.5 Análisis estadístico de datos:

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS v.22.0 de IBM.

Para las variables cuantitativas con una distribución paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar, y en aquellas con distribución no paramétrica se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75. Para las variables cuantitativas se utilizó la frecuencia absoluta y la relativa en porcentajes de cada uno de los valores de las variables.

El estudio comparativo de los porcentajes dos a dos se realizó mediante la técnica de chi-cuadrado(χ^2) o prueba exacta de Fisher.

Cuando la probabilidad asociada a la comparación era menor de 0,05 se consideraron cambios significativos.

Se evaluaron los factores relacionados con el inicio de síntomas de cada alimento, para ello se estudió la asociación entre todas las variables explicativas y la variable Síntomas Finales por cada alimento que al inicio de la 1° Visita fue asintomático a dicho alimentos; mediante la prueba de Ji cuadrado. Para cuantificar la magnitud de la asociación se calculó el riesgo relativo con un intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis del agravamiento de los síntomas se realizó un análisis univariante cruzando tipo de dieta con la variable de resultado.

VI.6 Difusión de los resultados:

Elaborado, aprobado por el investigador principal y entregada una copia al CEIC (y a las Autoridades que así lo requieran) del informe final, se difundirán los resultados del estudio a través de revistas científicas y presentaciones a Congresos.

ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo a lo contenido en este protocolo y cumpliendo con los principios ético-legales fundamentales (establecidos en la última revisión de la Declaración de Helsinki, en las recomendaciones de las International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS) 2009, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los

derechos humanos y a la Biomedicina, en la International Conference on Harmonization Tripartite sobre Buena Práctica Clínica)

Todos los cambios necesarios en los procedimientos se realizarán únicamente para proteger la seguridad, derechos y bienestar de los pacientes o para mejorar la calidad del estudio

VI.7 Evaluación beneficio-riesgo para los pacientes de la investigación

Dado el carácter descriptivo de este estudio, no hay posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados, ya que no se aplicará ningún procedimiento invasivo

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas o tipo prick se usan para demostrar la existencia de un mecanismo inmunológico mediado por IgE. Se trata de una técnica fácil, barata, reproducible, fiable, con resultados rápidos y una buena rentabilidad diagnóstica. En general, tienen una excelente sensibilidad (mayor del 80%) con un valor predictivo negativo (VPN) mayor del 90%, por lo que un resultado negativo en la prueba, generalmente descarta la posibilidad de una sensibilización mediada por IgE. ⁽³⁶⁾

Los test in vitro intentan certificar la sensibilización frente al alérgeno por la determinación de IgE específica circulante en el torrente sanguíneo del paciente. Los anticuerpos IgE aparecen en el suero y el plasma humano como resultado de la sensibilización ante un alérgeno específico. El análisis del IgE circulante aporta una evaluación objetiva de la sensibilización a un alérgeno. En general, los niveles bajos de anticuerpos IgE indican que la probabilidad de que se trate de una enfermedad clínica es baja, mientras que los niveles altos de anticuerpos frente a un alérgeno indican que existe una buena correlación con enfermedades clínicas. Es la prueba de laboratorio que presenta los mejores valores predictivos y los valores de sensibilidad y especificidad más adecuados para el diagnóstico de procesos alérgicos.

VI.8 Información a los sujetos y consentimiento informado

Se solicitará a los pacientes la colaboración voluntaria en el estudio, y la firma del consentimiento informado.

VI.9 Confidencialidad de los datos

La información de los pacientes será tratada de manera anonimizada. El contenido del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) donde se registre la información estará anonimizado y protegido de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales.

VII. RESULTADOS

VII RESULTADOS

VII.1 Descripción de la muestra.

Los pacientes atendidos en la Unidad de Alergia Pediátrica del Hospital General Universitario de Elche entre los años 1980 al 2012 fueron 13.550 pacientes. Dentro este grupo se detectaron 188 (1,39%) pacientes con un prick test positivo frente a melocotón, que se realizó en todos los pacientes independiente de la patología por la que consultara. De ellos, pudieron ser localizados telefónicamente, 135 (72%) y de este grupo aceptaron participar en el estudio 96 (71%). (Figura 4 y Figura 5).

Figura 4. Pacientes sensibilizados al melocotón que pudieron ser localizados

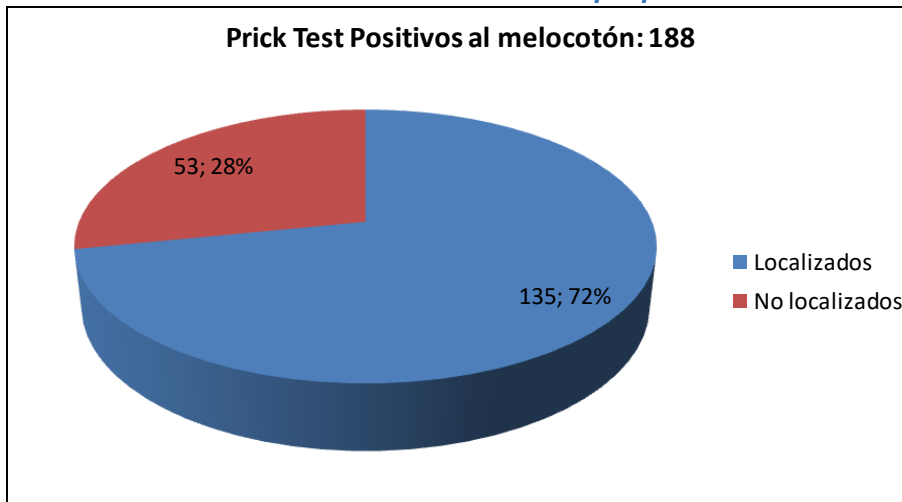
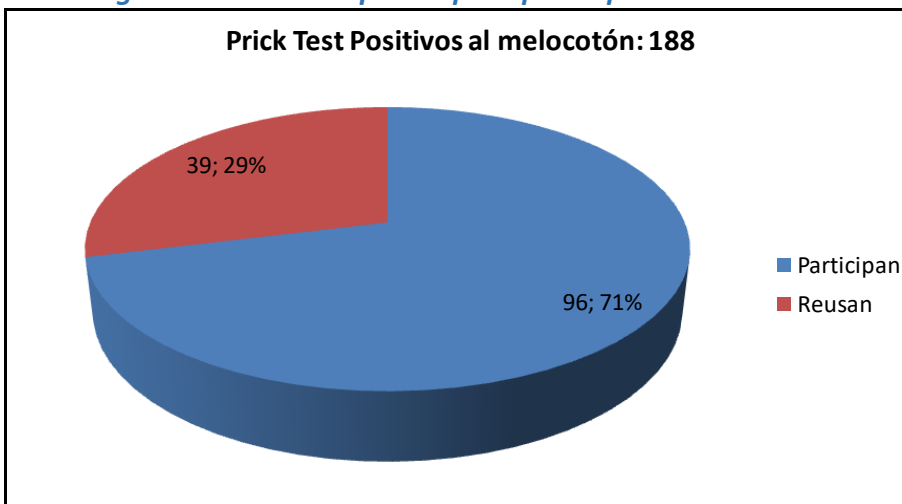


Figura 5. Pacientes que aceptan participar en el estudio



Los datos demográficos de los pacientes, como sexo, edad en la primera visita y en la visita final, así como los años transcurridos entre la primera visita y la final se muestran en la Tabla 3

Tabla 3. Datos Demográficos de la Muestra

Indicadores	Nº y (%)
Muestra total	96 (100%)
Varones	54 (56%)
Mujeres	42 (44%)
Edad en la Primera Visita (Media±DS)	6,20 ±3,8
Edad en la Visita Final (Media±DS)	26,85 ± 11,76
Años transcurridos entre la Primera Visita y la Visita Final (Media±DS)	20,65 (±11,31)

El resto de variables, como antecedentes personales o familiares de atopia, antecedentes de alergia a alimentos con contenidos LTPs en familiares, dieta seguida por los pacientes, comorbilidades y presencia o no de síntomas en el momento de la primera visita se describen en las tablas 5 y 6, en las que se puede apreciar que las diferentes variables del estudio se reparten de modo homogéneo en los dos grupos fundamentales en que se divide la muestra. El primero en función de si los pacientes eran sintomáticos o asintomáticos en la Primera Visita (Tabla 4) y el segundo en función de la dieta que han seguido a lo largo de la evolución. (Tabla 5).

Tabla 4. Datos demográficos comparativos entre pacientes sintomáticos y asintomáticos

Muestra total: 96 pacientes		SINTOMATICOS n: 68 (100%)		ASINTOMATICOS n: 28 (100%)		
	VARIABLES	Nº	%	Nº	%	Valor p
Sexo	Varones	35	51	19	68	0,141
	Mujeres	33	49	9	32	
Media de Edad (±DS)	Primera Visita	6,31 (3,82)		5,93(3,81)		0,954
	Visita Final	26,59 (11,54)		27,64(12,68)		
Dieta	Libre	54	79	26	93	0,108
	Restrictiva	14	21	2	7	
Comorbilidades	Asma	10	15	7	25	0,229
	Rinitis	13	19	5	18	0,885
	Otras AA	5	9	5	18	0,125
Antecedentes Familiares de Atopia	Padre Atópico	16	24	4	14	0,237
	Madre Atópica	14	21	6	21	0,926
	Hermanos Atópicos	18	26	5	2	0,368
	Hijos Atópicos	3	4	2	7	0,584
	Padre LTP (+)	3	4	1	4	0,851
	Madre.LTP (+)	4	6	2	7	0,816
	Hermanos LTP (+)	4	6	1	4	0,643
Hijo LTP (+)	2	3	2	7	0,349	

Tabla 5. Datos demográficos comparativos entre pacientes con dieta libre y restrictiva

Muestra total: 96 pacientes		DIETA LIBRE N:80		DIETA RESTRICTIVA N:16		
	VARIABLES	Nº	%	Nº	%	Valor p
Sexo	Varones	43	54	11	69	0,269
	Mujeres	37	46	5	31	
Media de Edad (±DS)	Primera Visita	6,31(3,79)		5,62(3,93)		0,602
	Visita Final	28,23(11,33)		20,25(12,36)		
Síntomas tras la ingesta LTP	Sintomáticos	54	66	14	88	0,108
	Asintomáticos	26	33	2	12	
Comorbilidades	Asma	13	16	4	25	0,402
	Rinitis	21	26	2	12	0,239
	Otras AA	8	1	1	6	0,636
Antecedentes Familiares de Atopia	Padre Atópico	17	21	3	19	0,822
	Madre Atópica	15	19	5	31	0,261
	Hermanos Atópicos	21	26	2	13	0,239
	Hijos Atópicos	4	5	1	6	0,881
	Padre LTP (+)	3	4	1	6	0,647
	Madre.LTP (+)	6	8	0	0	0,276
	Hermanos LTP (+)	4	5	0	0	0,360
	Hijo LTP (+)	4	5	0	0	0,360

VII.1.a Grupos en los que ha quedado dividida la muestra

El número de pacientes que presentaban síntomas tras la ingesta de alimentos en el momento que se les realizó el estudio alérgico fue más del doble que el de niños sensibilizados pero asintomáticos (Tabla 6). La mayoría de los pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos siguieron las indicaciones que se les había dado en la unidad de alergología pediátrica y llevaron lo que hemos llamado dieta “libre”. Es decir, no ingerían el o los alimentos que les provocaban los síntomas (PEC positiva) pero podían seguir comiendo libremente cualquier otro alimento que contuviera LTPs que toleraran. Tan solo dos de los 28 pacientes sensibilizados asintomáticos, el 7%, desatendieron las indicaciones y sus padres decidieron seguir una dieta “restrictiva” supuestamente exenta de todo alimento que pudiera contener LTPs (frutas rosáceas y frutos secos). En el caso de los pacientes sintomáticos, el porcentaje de pacientes que desatendieron las indicaciones fue del 20%, catorce de sesenta y ocho (Tabla 6).

Tabla 6. Tipo de paciente y dieta seguida tras el estudio

PRIMERA VISITA	Dieta Libre	Dieta Restrictiva	Total
Pacientes Sintomáticos	54	14	68
Pacientes Asintomáticos	26	2	28
Total	80	16	96

VII.2 Nuevas sensibilizaciones a alimentos con contenido en LTPs a lo largo de su evolución

Es conocido el hecho de que los pacientes sensibilizados a un alimento con contenido en LTPs sufren nuevas y frecuentes sensibilizaciones y reacciones alérgicas frente a nuevos alimentos a lo largo de su vida, algo que se ha constatado de un modo claro en nuestro trabajo.

En la Tabla 7 se muestra el número de veces que presentaba sensibilización cada uno de los alimentos testados en el momento de realizar el estudio alérgico por primera vez (Primera Visita) y en el momento final del estudio (Visita Final), así como las veces que dicha sensibilización era sintomática o asintomática.

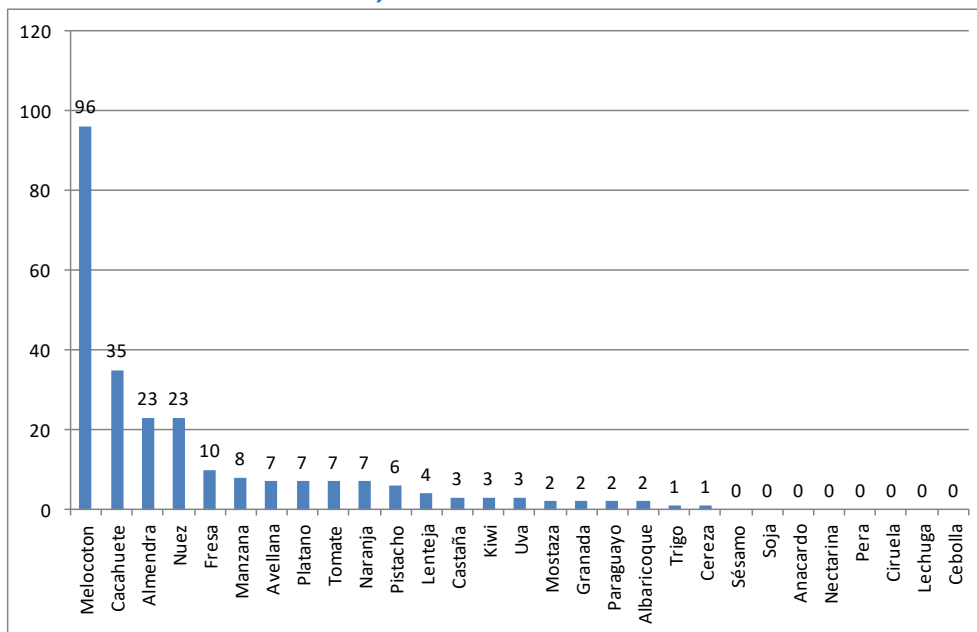
Tabla 7. Número de sensibilizaciones de cada alimento testado a lo largo de la evolución

Alimentos	Número Total de Sensibilizaciones Primera Visita	Sensibilizaciones Sintomáticas (Primera Visita)	Sensibilizaciones Asintomáticas (Primera Visita)	Número de pérdidas de sensibilizaciones (Visita Final)	Número de sensibilizaciones que se mantienen hasta visita final	Número de nuevas sensibilizaciones (Visita Final)	Número Total de sensibilizaciones (Visita Final)
Melocotón	96	37	59	30	66	0	66
Cacahuete	35	14	21	11	24	33	57
Almendra	23	9	14	15	8	25	33
Nuez	20	12	8	5	15	36	51
Fresa	10	2	8	8	2	19	21
Manzana	8	2	6	8	0	14	14
Plátano	7	2	5	4	3	1	4
Tomate	7	0	7	6	1	15	16
Avellana	6	2	4	3	3	47	50
Naranja	6	2	4	6	0	6	6
Lenteja	4	1	3	4	0	11	11
Kiwi	3	2	1	0	1	16	17
Uva	3	1	2	2	1	6	7
Pistacho	2	0	2	2	0	15	15
Mostaza	2	0	2	2	0	41	41
Castaña	1	0	1	1	0	39	39
Granada	1	1	0	0	1	0	1
Trigo	1	0	1	1	0	1	1
Cereza	1	0	1	1	0	16	16
Paraguay	0	0	0	0	0	0	0
Albaricoque	0	0	0	0	0	3	3
Anacardo	0	0	0	0	0	14	14
Nectarina	0	0	0	0	0	4	4
Pera	0	0	0	0	0	4	4
Ciruela	0	0	0	0	0	5	5
Sésamo	0	0	0	0	0	12	12
Soja	0	0	0	0	0	17	17
Lechuga	0	0	0	0	0	18	18
Cebolla	0	0	0	0	0	33	33
TOTAL	236	87	149	109	125	451	576
PORCENTAJE	100%	36,86%	63,14%	46,19%	52,97%	191,10%	244,07%

El porcentaje se ha calculado, siempre, sobre el total de la primera visita.

Los alimentos con contenido en LTPs a los que los niños de la muestra estaban sensibilizados se muestran, por orden de frecuencia, en la Figura 6 y en la primera columna de las Tabla 8 y Tabla 9. Todos los pacientes de la muestra están sensibilizados al melocotón, puesto que ese era uno de los criterios de inclusión. Criterio que fue elegido por ser el alimento que con más frecuencia se relaciona con la sensibilización a LTPs, en nuestro medio.

Figura 6. Frecuencia de sensibilización IgE mediada frente a alimentos con contenido LTPs, en niños sensibilizados al melocotón



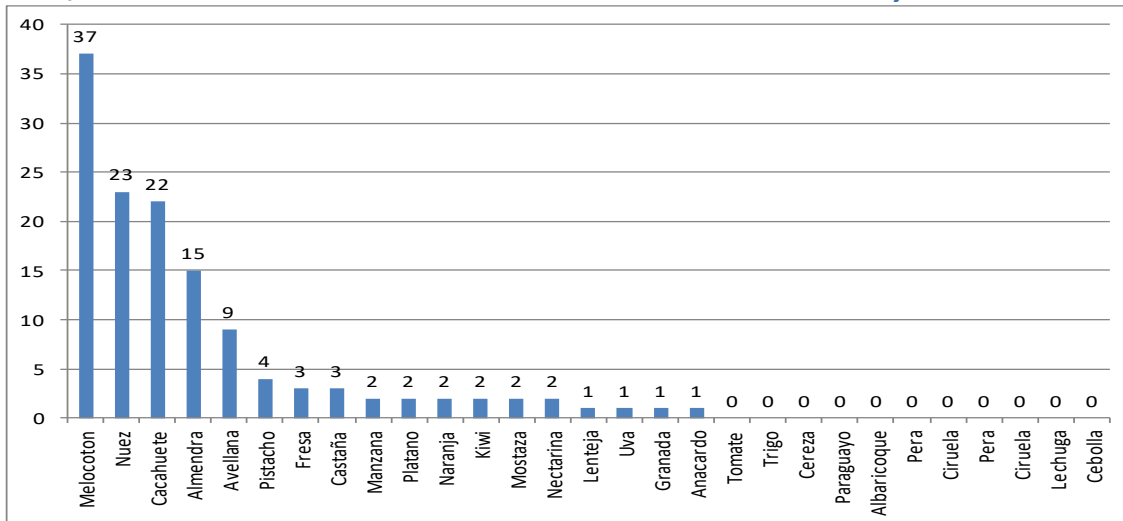
En la segunda y tercera columna de la Tabla 8 (C2 y C3), se muestra el número de pacientes sensibilizados a un determinado alimento que provocaba síntomas en los pacientes y los que lo toleraban. En la cuarta columna se muestran el número de pacientes que no estaban sensibilizados a un determinado alimento, en la quinta los que provocaban síntomas tras su ingesta a pesar de no haberse detectado sensibilización específica a ese alimento por prueba cutánea y en la sexta las veces que eran tolerados (No sensibilizados asintomáticos). Por último, en las columnas 7 y 8, así como en la Figura 7 se puede comprobar el número total de veces que un determinado alimento provocaba o no síntomas en nuestros pacientes.

Como puede apreciarse, los frutos secos fueron los alimentos que con mayor frecuencia se asociaron a la sensibilización al melocotón, durante la infancia a mucha distancia del resto de alimentos: plátano, fresa, castaña y manzana, siendo el resto de vegetales, durante la infancia, prácticamente despreciables.

Tabla 8. Alimentos con contenido en LTPs a los que los niños sensibilizados al melocotón presentaron síntomas en la Primera Visita. Sintomáticos y Asintomáticos

PRIMERA VISITA	PACIENTES SENSIBILIZADOS			PACIENTES NO SENSIBILIZADOS			MUESTRA TOTAL	
	Total	Sintomáticos	Asintomáticos	Total	Sintomáticos	Asintomáticos	Sintomáticos	Asintomáticos.
ALIMENTO	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
Melocotón	96	37	59	0	0	0	37	59
Cacahuete	35	14	21	61	0	61	14	82
Almendra	23	9	14	73	0	73	15	81
Nuez	20	12	8	76	11	65	23	76
Fresa	10	2	8	86	0	86	2	94
Manzana	8	2	6	88	0	88	2	94
Plátano	7	2	5	89	1	88	3	95
Tomate	7	0	7	89	2	87	2	94
Avellana	6	2	4	90	5	85	7	89
Naranja	6	2	4	90	0	90	2	94
Lenteja	4	1	3	92	1	91	2	94
Kiwi	3	2	1	93	0	93	2	94
Uva	3	1	2	93	1	92	2	94
Pistacho	2	0	2	94	4	90	4	92
Mostaza	2	0	2	94	2	92	2	94
Castaña	1	0	1	95	3	92	3	93
Granada	1	1	0	95	0	95	1	95
Trigo	1	0	1	95	1	94	1	95
Cereza	1	0	1	95	0	95	0	96
Paraguayo	0	0	0	96	2	94	2	94
Albaricoque	0	0	0	96	2	94	2	94
Anacardo	0	0	0	96	1	95	1	95
Nectarina	0	0	0	96	2	94	2	94
Pera	0	0	0	96	1	95	1	95
Ciruela	0	0	0	96	0	96	0	96
Sesamo	0	0	0	96	0	96	0	96
Soja	0	0	0	96	0	96	0	96
Lechuga	0	0	0	96	0	96	0	96
Cebolla	0	0	0	96	0	96	0	96
TOTA	236	87	149	2548	39	2509	126	2658

Figura 7. Frecuencia de reacciones adversas frente a alimentos con contenido en LTPs, en niños sensibilizados al melocotón. Suma de sensibilizados y no sensibilizados



El panorama cambia de un modo evidente con el paso de los años, aunque como se puede apreciar en la Tabla 9, el número total de pacientes sintomáticos y asintomáticos que había al inicio y al final del estudio no ha variado sustancialmente. De hecho en la visita final hay tres pacientes sintomáticos menos que en la visita inicial.

Tabla 9. Pacientes sintomáticos y asintomáticos, al inicio y al final del estudio

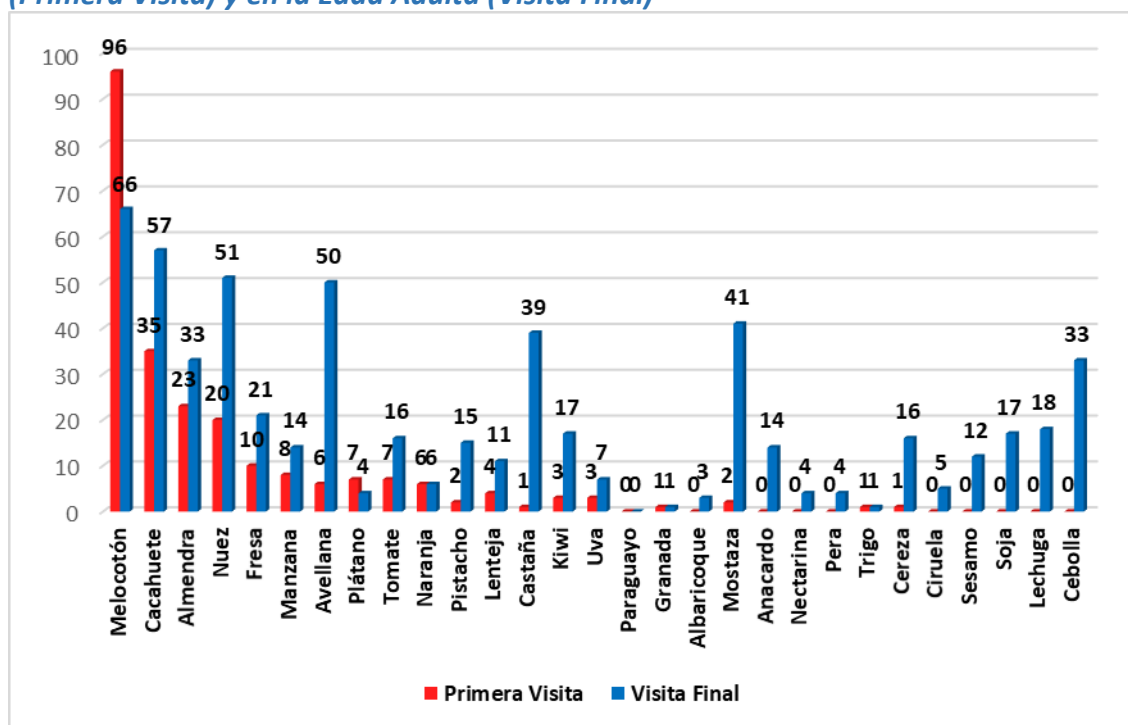
Pacientes	Primera Visita			Visita Final		
	D.Libre	D.Restrictiva	Total	D.Libre	D.Restrictiva	Total
Sintomáticos	54	14	68	55	10	65
Asintomáticos	26	2	28	25	6	31
Total	80	16	96	80	16	96

D.: Dieta

De los 96 pacientes que componen la muestra nueve de los que eran sintomáticos inicialmente alcanzaron tolerancia completa al final del estudio, dos seguían dieta restrictiva y siete dieta libre, pero seis de los que eran asintomáticos pasaron a ser sintomáticos. Así, el número de pacientes que persistían sintomáticos al final del seguimiento era 65 (67,75%) pero fueron 74 (77,08%) los niños que presentaron síntomas en un momento u otro de su evolución.

En lo que se produce un cambio sustancial es en el número de alimentos a los que los pacientes están sensibilizados al final del estudio en comparación con el momento inicial. A las 236 sensibilizaciones a diferentes alimentos que se habían producido en el momento inicial han de sumarse 458 nuevas sensibilizaciones que había en la visita final (Figura 8 y Tabla 10).

Figura 8. Frecuencia de sensibilización a alimentos con contenido en LTPs en la infancia (Primera Visita) y en la Edad Adulta (Visita Final)



En dicha tabla se puede comprobar que, de las 458 nuevas sensibilizaciones producidas a lo largo de los 20 años de seguimiento, 74 (16,16%) del total se produjo en el grupo de 16 niños que siguió una dieta restringida, lo que supone un aumento de nuevas sensibilizaciones del 21,62%, mientras que las 379 restantes (82,75%) se produjeron en el grupo de 80 niños que seguía dieta libre, lo que supone un aumento de nuevas sensibilizaciones del 21,11%. En varios alimentos como en el cacahuete, la nuez, la nectarina y la pera, se han hallado diferencias significativas. En estos alimentos concretos la probabilidad de que el niño desarrolle nuevas sensibilizaciones cuando hace una dieta libre es mayor que cuando hace una dieta restrictiva. Lo OR oscilan entre 4 y 14. En el resto de alimentos, sin embargo, no se han detectado diferencias significativas.

Tabla 10. Relación de la dieta con el aumento de nuevas sensibilizaciones

Alimento	No Sns. Primera Visita	Nvs.Sns. Visita. Final	Nuevas Sensibilizaciones Dieta restrictiva N=14 (100%)		Nuevas Sensibilizaciones Dieta Libre N=54 (100%)		Valor P	OR
			Nº	%	Nº	%		
Melocotón	0	0						
Cacahuete	61	33	3	21,4	30	55,6	0,022*	4,58 (1,1-18,3)
Almendra	73	25	3	21,4	22	40,7	0,18	2,52 (0,62-10)
Nuez	76	36	2	14,3	34	63,0	0,001*	10,2 (2,06-50)
Fresa	86	19	3	21,4	16	29,6	0,54	1,54 (0,37-6,3)
Manzana	88	14	2	14,3	12	22,2	0,512	1,71 (0,33-8,7)
Plátano	89	1	1	7,1	0	0	Nd	Nd
Tomate	89	15	5	35,7	10	18,15	0,166	0,40(0,11-1,48)
Avellana	90	47	6	42,9	41	75,9	0,225	1,8 (0,58-5,5)
Naranja	90	6	1	7,1	5	9,3	0,80	1,32 (0,14-12)
Lenteja	92	11	1	7,1	10	18,15	0,30	2,9 (0,34-25)
Kiwi	93	16	4	38,6	12	22,2	0,61	0,71 (0,18-2,7)
Uva	93	6	2	14,3	4	7,4	0,42	0,48(0,07-9,6)
Pistacho	94	15	2	14,3	13	24,1	0,43	1,9 (0,37-9,6)
Mostaza	94	41	6	42,9	35	64,8	0,13	2,45 80,74-8,1
Castaña	95	39	5	35,7	34	63,0	0,07	0,33 (0,1-1,1)
Granada	95	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Trigo	95	1	0	0	1	1,9	Nd	Nd
Cereza	95	16	5	35,7	11	20,4	0,22	0,46 (0,1-1,6)
Paraguayo	96	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Albaricoque	96	3	1	7,1	2	3,7	0,58	0,50 (0,0-5,9)
Anacardo	96	14	2	14,3	12	22,2	0,51	1,71 (0,33-8,7)
Nectarina	96	4	3	21,4	1	1,9	0,025*	14,4 (1,4-152)
Pera	96	4	3	21,4	1	1,9	0,025*	14,4 (1,4-152)
Ciruela	96	5	1	7,1	4	7,4	0,97	1,04 (0,1-1,10)
Sésamo	96	12	1	7,1	11	20,4	0,22	3,32 (0,39-28)
Soja	96	17	2	14,3	15	27,8	0,31	2,30 (0,46-11)
Lechuga	nd	18	3	21,5	15	27,8	0,61	1,4 (0,34-5,7)
Cebolla	nd	33	8	57,1	25	46,3	0,46	1,5 (0,54-1,18)

No Sns: No Sensibilización. Nvs.Sns: Nuevas Sensibilizaciones. (*) Diferencia Estadísticamente significativa. ND: Datos no disponibles.

VII.3 Desarrollo de tolerancia a LTPs

Se sabe que alrededor del 90% de los niños alérgicos a la leche o al huevo, llegan a alcanzar tolerancia a dichos alimentos a la edad adulta, pero se desconoce lo que sucede con los niños alérgicos a los alimentos con contenidos LTPs, aunque la idea general es que rara vez se alcanza tolerancia de modo espontáneo.

En el presente trabajo se ha podido comprobar que un buen porcentaje de niños llegaron a tolerar algunos de los alimentos que les provocaban síntomas tras su ingesta y que, incluso, una pequeña parte de ellos llega a alcanzar tolerancia completa. Nueve de los sesenta y ocho pacientes que presentaban síntomas tras la ingesta de alguno de los alimentos con contenido LTPs en la primera visita, el 13,24%, alcanzaron de un modo espontáneo, tolerancia absoluta a la ingesta de cualquier alimento con contenido LTPs cuando llegaron a adultos (Tabla 11).

Tabla 11. Pacientes sintomáticos en la primera visita con posterior tolerancia a todos los alimentos con contenido LTPs

Total de Pacientes Sintomáticos en la Primera Visita (N=68)			
Dieta Seguida por los pacientes			
	Restrictiva	Libre	
	14	54	Valor p
Asintomáticos en la Visita Final	2 (14,3%)	7 (12,9%)	0,6

En el resto persistía algún tipo de síntoma con alguno de los alimentos, aunque, de los 141 alimentos que, en la primera visita provocaban síntomas, 52 (33%) se llegaron a tolerar. (Tabla 12 y Tabla 13). Ha de resaltarse que casi la mitad de los niños que no toleraban el melocotón durante la infancia lo llegaron a tolerar en la edad adulta y que lo mismo sucedía con alimentos como el cacahuete, la almendra, la avellana y la castaña. En el resto de alimentos su número fue tan escaso que no creemos posible decir nada significativo sobre ellos.

Por último, se ha analizado si la dieta restrictiva o libre que han seguido los pacientes sintomáticos ha tenido o no influencia en los resultados de tolerancia alcanzada al final del estudio que, como se puede apreciar en la Tabla 14, la dieta seguida por los pacientes no parece haber tenido una influencia significativa, aunque quizás, con la única excepción del melocotón y de la nuez, en el resto de alimentos, su muestra era tan baja que no es posible llegar a ninguna conclusión válida.

Tabla 12. Tolerancia alcanzada por cada alimento a los que los pacientes presentaban síntomas, tras su ingesta, durante la infancia.

Alimento	Pacientes Sintomáticos (*) Primera Visita	Pacientes que alcanzaron Tolerancia		Media de años transcurridos hasta tolerancia	DS
		Nº	%		
Melocotón	37	16	43%	7,57	0,97
Cacahuete	22	9	41%	8,6	6,47
Almendra	15	8	53%	7,4	3,66
Nuez	23	6	26%	7,3	2,74
Fresa	3	0	0	Nd	
Manzana	2	2	100%	15,5	17,6
Plátano	3	2	67%	Nd	
Tomate	2	1	50%	Nd	
Avellana	7	3	43%	6,7	2,37
Naranja	2	1	50%	Nd	
Lenteja	2	1	50%	Nd	
Kiwi	2	0	0	Nd	
Uva	2	1	50%	Nd	
Pistacho	4	0	0	Nd	
Mostaza	2	0	0	Nd	
Castaña	3	1	33%	Nd	
Granada	1	0	0	Nd	
Trigo	1	1	100	Nd	
Paraguay	2	0	0	Nd	
Albaricoque	2	0	0	Nd	
Anacardo	1	0	0	Nd	
Nectarina	2	0	0	Nd	
Pera	1	0	0	Nd	
Resto de alimentos testados	0	0		Nd	
Total Alimentos	141	52	33%		

(*) Suma de pacientes sintomáticos, tanto sensibilizados como no sensibilizados

Tabla 13. Tolerancia alcanzada a cada alimento en pacientes sensibilizados y sintomáticos tras su ingesta, durante la infancia

Alimento	Pacientes Sensibilizados Sintomáticos Primera Visita	Pacientes que alcanzaron Tolerancia	Media de años transcurridos hasta tolerancia	DS
Melocotón	37	16	9,85	2,85
Cacahuete	14	5	6	5,56
Almendra	9	5	12,6	12,2
Nuez	12	3	8,5	NR
Fresa	2	0		
Manzana	2	2	NR	
Plátano	2	2	NR	
Tomate	2			
Naranja	2	1	NR	
Kiwi	1	2	13	Nd
Pistacho	2			
Mostaza	1			
Granada	1			
Resto de alimentos testados	0			

Tabla 14. Relación de la dieta con la tolerancia alcanzada en pacientes sintomáticos a los alimentos que les desencadenaban síntomas en la Primera Visita

Pacientes Sensibilizados Sintomáticos en la Primera Visita (Muestra total: 68)											
Alimentos	Sens. Sint. PV	Tol VF	%	Dieta Libre N=54 (100%)			Dieta Restrictiva N=14 (100%)			Valor p	OR IC95%
				AA PV	Tol VF	%	AA PV	Tol VF	%		
Melocotón	37	16	43	30	13	24,07	7	3	21,4	0,835	0,86 (0,20-3,56)
Cacahuete	14	5	36	13	5	9,2	1	0	0	0,643	Nd
Almendra	9	5	55	8	5	9,2	1	0	0	0,444	Nd
Nuez	12	3	25	10	2	3,7	2	1	7,1	0,576	2 (0,16-22)
Fresa	2	0	0								
Manzana	2	2	100	1	1	1,8	1	1	7,1	0,294	4 (0,23-69)
Plátano	2	2	100	0	0	0	2	2	14,2	Nd	Nd
Tomate	0										
Avellana	2	1	50	1	1	1,8	1	0	0	0,5	Nd
Naranja	2	1	50	2	1	1,8	0	0	0	Nd	Nd
Lenteja	1	1	100	0	0	0	1	1	7,1	Nd	Nd
Kiwi	2	2	100	0	0	0	2	2	14,2	Nd	Nd
Uva	1	0	0								
Granada	1	0	0								
Resto AA	0										

Sens.Sint.PV: Pacientes Sensibilizados Sintomáticos en la Primera Visita.

AA-PV: Número de pacientes que presentaban síntomas al alimento en la primera visita.

Tol-VF: Número de pacientes que alcanzaron tolerancia a dicho alimento en la visita final

Resto AA: Resto de alimentos testados que componen la muestra

VII.4 Pérdida de tolerancia frente a alimentos con posible contenido en LTPs

Otra de las facetas de la historia natural de la alergia a LTPs de indudable importancia es la de la pérdida de tolerancia que, con relativa frecuencia, se produce tanto en pacientes sensibilizados como en los no sensibilizados.

En la Primera Visita los pacientes de nuestra muestra presentaban síntomas tras la ingesta de un total de 87 alimentos a los que estaban sensibilizados y a 39 que no lo estaban. Dicho de otra manera, toleraban 149 alimentos a los que estaban sensibilizados y 2.509 a los que, ni siquiera, lo estaban (Tabla 7).

Todos ellos eran pacientes atópicos sensibilizados al melocotón por lo que cabía esperar que a lo largo de su evolución fueran perdiendo esta tolerancia inicial, tanto los sensibilizados como los que no lo estaban.

Se ha analizado, en primer lugar, la pérdida de tolerancia de aquellos pacientes que en la primera visita estaban sensibilizados a diversos alimentos que toleraban. Como se aprecia en la Tabla 15 de los 149 alimentos sensibilizados y tolerados en la primera visita, sólo el 20,81% de los alimentos dejaron de serlo a lo largo del periodo de seguimiento.

Tabla 15. Pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes sensibilizados asintomáticos.

Alimento	Pacientes Sensibilizados Tolerantes Primera Visita	Nº Pacientes que perdieron la Tolerancia	%	Media de Años transcurridos	DS
Melocotón	59	12	20,3	15,3	9,1
Cacahuete	21	9	42,9	18,8	13,7
Almendra	14	1	7,1	17	Nd
Nuez	8	4	50	14,5	15,2
Fresa	8	0	-	-	-
Manzana	6	2	33,3	NR	-
Tomate	7	2	28,6	NR	-
Avellana	4	1	25	NR	-
Naranja	4	0	-	-	-
Lenteja	3	0	-	-	-
Kiwi	1	0	-	-	-
Uva	2	0	-	-	-
Pistacho	2	0	-	-	-
Mostaza	2	0	-	-	-
Castaña	1	0	-	-	-
Trigo	1	0	-	-	-
Total de Alimentos	149	31	20,81%		

NR: No lo recuerda. Nd: Sin dato disponible

De acuerdo a los datos que se proporcionan en la Tabla 16 no parece que la dieta seguida por los pacientes haya tenido influencia en la pérdida de tolerancia, aunque solo se ha podido hacer estudio estadístico en aquellos alimentos de la muestra más representados.

Tabla 16. Relación con la dieta en la pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes sensibilizados asintomáticos.

Pacientes Sensibilizados Asintomáticos en la Primera Visita								
Alimentos	Sensibilizaciones Asintomáticas Primera Visita	Pérdida de Tolerancia Visita Final	Dieta Libre (N:54; 100%)		Dieta Restrictiva (N:14, 100%)		Valor p	OR (IC 95%)
			INTVF	%	INTVF	%		
Melocotón	59	12	10	18,5	2	14,2	0,979	1,02 ((0,195,4
Cacahuete	21	9	8	14,8	1	7,1	0,450	2,26 0,25-19
Almendra	14	1	1	1,8	0	0	0,608	Nd
Nuez	8	4	3	5,5	1	7,1	0,822	0,76 (0,07-7,9
Fresa	8	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Manzana	6	2	2	3,7	0	0	0,464	Nd
Platano	5	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Tomate	7	2	2	3,7	0	0	0,464	Nd
Avellana	4	1	1	1,8	0	0	0,608	Nd
Naranja	4	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Lenteja	3	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Kiwi	1	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Uva	2	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Pistacho	2	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Mostaza	2	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Castaña	1	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Trigo	1	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Cereza	1	0	0	0	0	0	Nd	Nd

Int.VF: Intolerantes en Visita Final

El número de la muestra es escaso por lo que se ha analizado, también, la pérdida de tolerancia de aquellos alimentos a los que los pacientes, en la primera visita, ni estaban sensibilizados, ni les provocaban síntomas (Tabla 17) y la posible influencia que pudiera haber tenido en esa evolución la dieta que seguían los pacientes (Tabla 18).

Tabla 17. Pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes no sensibilizados asintomáticos.

Alimentos	Tolerados Pr.Visita	No Tolerados V.Final	%	Años de Media	DS
Melocotón	0	0		Nd	Nd
Cacahuete	82	14	17,07%	18,8	13,74
Almendra	87	6	6,90%	17,2	13,16
Nuez	84	21	25,00%	17,4	9,97
Fresa	94	1	1,06%	NR	
Manzana	94	12	12,77%	12,8	13,1
Avellana	90	11	12,22%	14,6	12,46
Plátano	94	4	4,26%	11,75	7,2
Tomate	96	9	9,38%	NR	
Naranja	94	0	0,00%		
Pistacho	96	5	5,21%	27	14,4
Lenteja	95	7	7,37%	8,2	11,98
Castaña	96	6	6,25%	21,75	16,87
Kiwi	94	2	2,13%	NR	
Uva	95	2	2,11%	NR	
Paraguay	96	2	2,08%	15,6	1,5
Granada	95	0	0,00%		
Albaricoque	96	3	3,13%	NR	
Mostaza	96	7	7,29%	16	9,8
Anacardo	96	5	5,21%	15,5	15,9
Nectarina	96	2	2,08%	NR	
Pera	96	7	7,29%	14,3	12,5
Trigo	96	0	0,00%		
Cereza	96	6	6,25%	22,,6	17,2
Ciruela	96	3	3,13%	NR	
Sesamo	96	8	8,33%	NR	
Soja	96	3	3,13%	21,3	13,3

Tabla 18. Relación con la dieta en la pérdida de tolerancia a LTPs en pacientes no sensibilizados asintomáticos.

Alimentos	Pacientes Asintomáticos NO Sensibilizados Primera Visita	Nº Pac. que pierden la tolerancia Visita Final	Dieta Libre N=54(100%)		Dieta Restrictiva N=14(100%)		Valor p	OR (IC al 95%)
			Int VF	%	Int VF	%		
Melocotón	0	0	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
Cacahuete	53	14	12	22,2	2	14,2	0,512	1,71 (0,3-8,7)
Almendra	67	6	5	9,2	1	7,1	0,803	1,32 (0,14-12)
Nuez	65	21	18	33,3	3	21,4	0,390	1,83(0,45-7,4)
Fresa	85	1	1	1,8	0	0	0,608	Nd
Manzana	88	12	11	20,3	1	7,1	0,247	3,32(0,39-28)
Plátano	88	4	4	7,4	0	0	0,293	Nd
Tomate	87	9	6	11,1	3	21,4	0,310	0,45(0,09-2,1)
Avellana	85	11	9	16,6	2	14,2	0,829	1,20(0,22-6,3)
Naranja	90	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Lenteja	91	7	6	11,1	1	7,1	0,663	1,62 (0,17-14)
Pistacho	90	5	3	5,5	2	14,2	2,264	0,35 (0,05-2,5)
Kiwi	93	2	2	3,7	0	0	0,464	Nd
Uva	92	2	2	3,7	0	0	0,464	Nd
Mostaza	92	7	7	12,9	0	0	0,154	Nd
Castaña	92	6	6	11,1	0	0	0,191	Nd
Granada	95	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Paraguayo	94	2	2	3,7	0	42,8	Nd	Nd
Trigo	95	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Cereza	94	6	4	5,1	2	14,2	0,418	0,48 (0,07-2,9)
Albaricoque	94	3	1	1,8	2	14,2	0,043	0,11 (0,009-1,3)
Anacardo	95	5	4	7,4	1	7,1	0,973	1,04 (0,10-10)
Nectarina	94	2	1	1,8	1	7,1	0,296	0,24 (0,01-4,18)
Pera	95	7	6	11,1	1	7,1	0,663	1,62(0,17-14)
Ciruela	96	3	1	1,8	2	14,2	0,043	0,11(0,009-1,3)
Sesamo	96	8	7	12,9	1	7,1	0,547	1,93 (0,21-17)
Soja	96	3	3	0	0	21,4	0,371	Nd
Lechuga	96	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Cebolla	96	0	0	0	0	0	Nd	Nd
Total Alimentos		146						

Int-VF: Número de pacientes que no toleran dicho alimento en la visita final.

En esta tabla se puede comprobar, en primer lugar, la aparición de un número importante de nuevos alimentos capaces de producir síntomas en los niños de la muestra. A los 141 alimentos que les producían síntomas en el momento de la Primera Visita (Tabla 12), han de sumarse los 146 nuevos alimentos que les provocan problemas en la Visita Final.

En cualquier caso, la dieta seguida no ha demostrado haber tenido influencia en el resultado final. De hecho no la ha tenido en aquellos alimentos como la nuez, el cacahuete, la avellana y la manzana que son los alimentos que más frecuentemente se han sensibilizado los niños y les han provocado síntomas. Solo en dos alimentos hemos hallado deferencias significativas, el albaricoque y la ciruela, en ambas ocasiones, a favor de la dieta libre.

Sorprende que dos de los alimentos en los que más veces se ha producido nueva sensibilización, como la lechuga y la cebolla, no se haya seguido de intolerancia.

VII.5 Aparición o agravamiento de nuevos síntomas y su posible relación con la dieta administrada.

De acuerdo a los datos del presente estudio, presentados hasta el momento, se ha podido comprobar que los niños sensibilizados a alimentos con posible contenido en LTPs, como el melocotón, durante su infancia, sufren un empeoramiento progresivo consistente en la aparición de un mayor número de sensibilizaciones a nuevos alimentos y una pérdida de tolerancia a muchos de los alimentos que toleraban en su momento inicial, aunque un pequeño porcentaje de ellos alcanzó tolerancia completa a alimentos con posible contenido en LTPs.

De todo ello cabría esperar que, a medida que pasa el tiempo, aumentara el número de pacientes sintomáticos y disminuyera el de asintomáticos, así como que aumentaran el número de síntomas que cada paciente presentaba en la infancia y su gravedad.

Sin embargo, como ya se describió previamente (Tabla 9), de los 96 pacientes que componen la muestra 68 (70,83%) eran sintomáticos en el momento inicial y 65 (67,71%), lo fueron en la visita final. Bien es verdad que un total de 74 (77,08%) presentó problemas en un momento u otro de la evolución. Nueve de los que eran sintomáticos inicialmente alcanzaron tolerancia completa al final del estudio, pero seis de los que eran asintomáticos pasaron a ser sintomáticos.

Así, más que en el número de pacientes que persistían sintomáticos al final del estudio, el parámetro en el que se produjo un aumento significativo, fue en el número de alimentos que provocaban síntomas a los pacientes, que de una media de 1,6 alimento/paciente pasó a 1,9 (Tabla 19)

Tabla 19. Tipo y número de síntomas presentados por los pacientes en la Primera Visita y en la Visita Final

		Primera visita	Visita final
Número de Pacientes Sintomáticos		68	65
Tipo y número de síntomas que presentaban los pacientes	Sao	19	48
	Urticaria	37	32
	Respiratorio	3	2
	Digestivo	3	17
	Angioedema	35	22
	Anafilaxia	12	4
	Total	109	125
	Sintomas/Paciente	1,6	1,9

Un único paciente podía presentar más de un síntoma

El otro aumento significativo producido es el aumento en el número de síntomas que cada paciente presentaba al final en comparación con los que presentaba al inicio. Teniendo en cuenta

que un paciente puede presentar un único síntoma, urticaria por ejemplo, cada vez que come más de un alimento, el melocotón y la nuez, etc. Si se contabiliza el número de síntomas provocados por el total de alimentos en el conjunto de los pacientes, el resultado es el que se muestra en la Tabla 20. Es decir, mientras en el momento inicial cada paciente presentaba una media de 2,7 síntomas diferentes (sobre un máximo de siete), al final del estudio presentaron una media de 3,6. (Tabla 20).

Tabla 20. Suma de síntomas provocados por el total de alimentos testados por los pacientes en la Primera Visita y en la Visita Final

		Primera visita	Visita final
Número de Pacientes Sintomáticos		68	65
Suma de síntomas producidos por el total de los alimentos testados	Sao	33	114
	Urticaria	68	50
	Respiratorio	6	5
	Digestivo	4	21
	Angioedema	63	38
	Anafilaxia	12	6
	Total	186	234
	Sintomas/Paciente	2,7	3,6

Un único paciente podía presentar más de un síntoma

En las últimas dos tablas se puede apreciar que, de cualquier forma como se contabilice el número de síntomas que presentaban los pacientes al inicio y al final del estudio, su aumento era evidente. Pero lo que realmente nos interesa conocer es si la dieta que siguieron los pacientes tuvo o no alguna influencia en el resultado final. Para ello se ha calculado la diferencia de cada uno de los síntomas (sao, urticaria, etc) que presentaba cada paciente entre la visita final y la inicial y a continuación, dicha variable, se ha cruzado con el tipo de dieta, libre o restrictiva, obteniendo un grupo de pacientes que mejoraron o mantuvieron los síntomas iniciales y otro grupo que se agravaron y, de ese modo, se ha construido la Tabla 21, en la que se puede apreciar que, aunque los síntomas más graves, como los síntomas respiratorios, el angioedema y la anafilaxia, se presentaban en un porcentaje mayor de los niños que habían llevado una dieta restrictiva sobre los que la habían llevado libre, quizás por el escaso número de la muestra, las diferencias no han sido significativas.

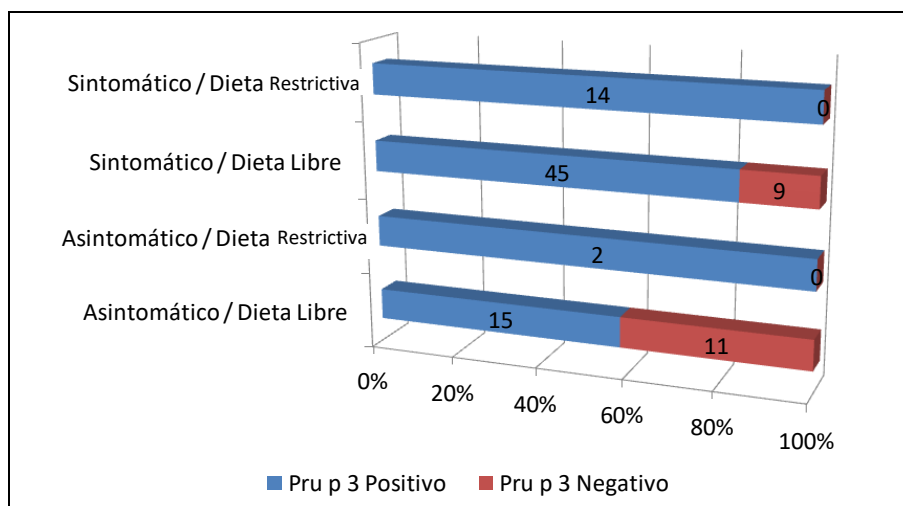
Tabla 21. Relación de la dieta con el agravamiento de los síntomas.

Agravamiento de Nuevos Síntomas y la Relación con la Dieta Seguida							
	Nº Pacientes que empeoraron	Dieta Restrictiva N=16	%	Dieta Libre N=80	%	Valor P	OR (IC)
Sao	40	5	31,2	35	43,8	0,324	0,66(0,2-1,9)
Urticaria	22	3	18,8	19	23,8	0,247	0,55(0,1-1,8)
Respiratorio	2	1	6,2	1	1,2	0,693	Nd
Digestivo	17	1	6,2	16	20,0	0,424	0,69(0,1-2,8)
Angioedema	16	4	25,0	12	15,0	0,524	1,35(0,2-6,7)
Anafilaxia	4	2	12,5	2	2,5	0,324	Nd

VII.6 Valores de Pru p3 en la visita final según tipo de paciente y dieta seguida

A todos los pacientes de la muestra se les realizó, en la revisión final, una determinación de Pru p 3 que, como ya se ha dicho, es la proteína de transferencia mayoritariamente representada en los pacientes sensibilizados a diferentes LTPs ²⁷. El 78% de nuestra muestra fue Pru p 3 positivo (Figura 9).

Figura 9. Pru p3 positivos en la Visita Final según Tipo de Paciente (sintomático o asintomático) y según tipo de Dieta (Libre o Restrictiva)



En la Figura 9 se compara la positividad a Pru p3 obtenida según el Tipo de Paciente y Dieta Recomendada, pudiéndose apreciar que una dieta restrictiva en alimentos con contenido en LTPs no se siguió de negativización del Pru p 3 en la visita final. De hecho ninguno lo hizo, en contraste

con los ochenta que habían seguido una dieta libre. En veinte de ellos, once inicialmente asintomáticos y nueve sintomáticos, el resultado de Pru p 3 en la visita final fue negativa.

Desafortunadamente, por cuestiones presupuestarias, no se pudieron realizar otras determinaciones de LTPs, profilinas y PR10 que, de haberlas podido llevar a cabo, podrían haber ofrecido un diagnóstico molecular más exacto de la sensibilización alérgica que presentaban los pacientes de nuestra muestra.

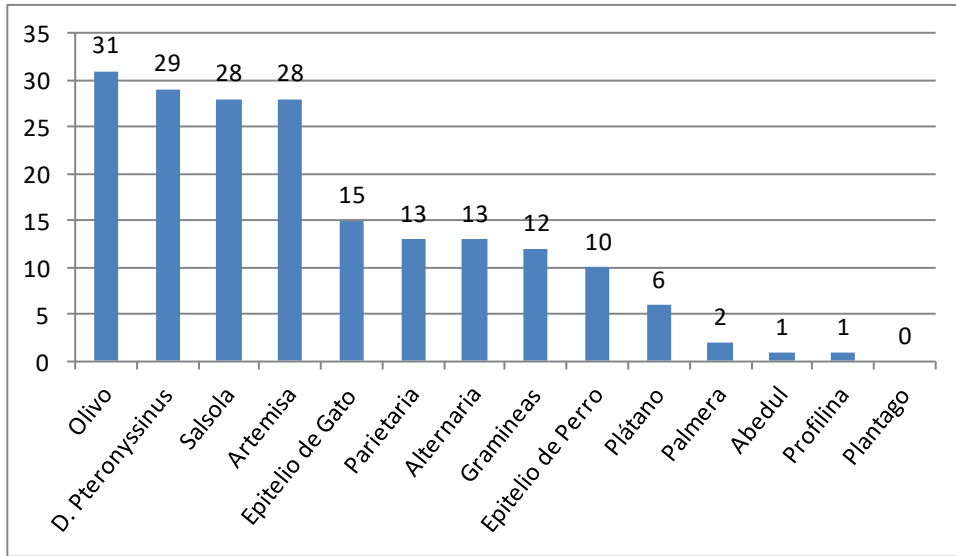
VII.7 Sensibilizaciones a Neumoalérgenos

A todos los pacientes de nuestra muestra, además del estudio de alergia alimentaria, se les practicó una batería de pruebas cutáneas frente a los principales alérgenos inhalantes de nuestro medio. En la Tabla 22 muestra el total de pacientes que estaban sensibilizados a un neumoalergeno en la primera visita 63 (65,6%) y los pacientes sensibilizados en la Visita final 83(86,5%). En la Figura 10 se describe el número de sensibilizaciones encontradas. Como se puede apreciar en la Figura 11 no existen diferencias entre el porcentaje de sensibilizaciones a los pólenes más prevalentes de nuestra población, el olivo, la salsola y las gramíneas, cuando se comparan los resultados de la muestra con las de la población general pediátrica⁵³

Tabla 22. Número de pacientes Sensibilizados a Neumoalergenos en la Primera Visita y Visita Final

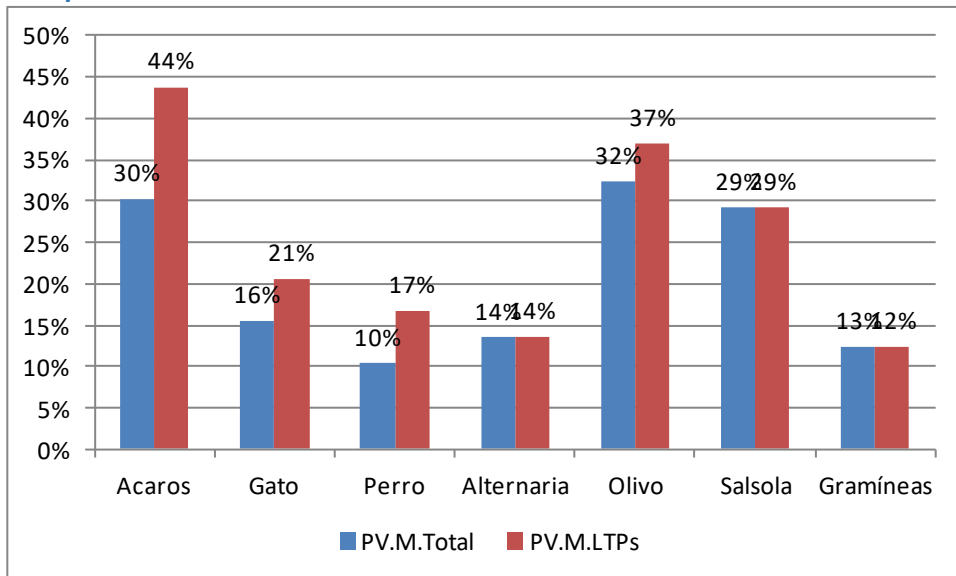
	Primera Visita	Visita Final
Nº Sensibilizaciones a Neumoalergenos	63 (65,6%)	83 (86,5%)

Figura 10. Sensibilizaciones frente a alérgenos inhalados encontrados en la muestra de 96 niños sensibilizados al melocotón



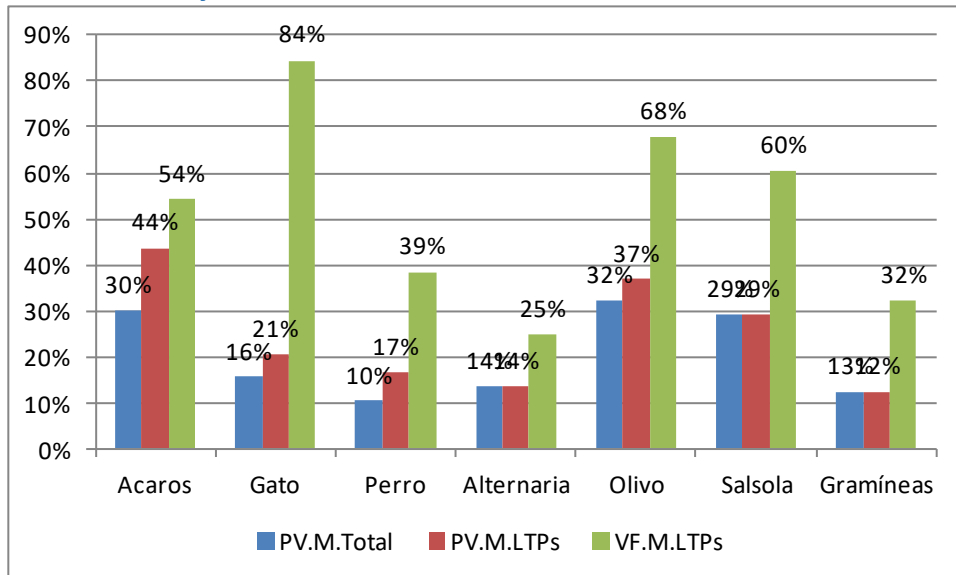
En la Figura 11 se muestra el porcentaje de positividad de una muestra de 890 pacientes que consultaron a lo largo de dos años en nuestra unidad y el porcentaje de positividad a los mismos alérgenos encontrados en la primera visita de los pacientes de nuestra muestra. Y, en la Figura 12, se muestran los resultados de la misma muestra al final del estudio, cuando los niños habían llegado a la edad adulta.

Figura 11. Porcentaje de sensibilización frente a alérgenos inhalados más prevalentes de nuestro medio



PV.M.Total: Porcentaje de sensibilizaciones encontradas en una muestra de 890 niños que han consultado en la Unidad de Alergia Infantil, por cualquier motivo. PV.M.LTPs: Porcentaje de sensibilizaciones que se han encontrado en la muestra de 96 pacientes sensibilizados al melocotón.

Figura 12. Porcentaje de sensibilizaciones frente a alérgenos inhalados más prevalentes de nuestro medio en pacientes sensibilizados a LTPs Primera Visita y Visita Final.



Porcentaje de sensibilizaciones encontrados en la primera visita (PV.M.LTPs) y en la Visita Final, (VF.M.LTPs) de los pacientes de nuestra muestra, comparados con los obtenidos en la población pediátrica de nuestra Unidad de Alergología.

En la Figura 13 vemos el número de sensibilizaciones de los niños de nuestra muestra en el momento de la primera visita y en la visita final, ya adultos. Y en la Figura 14, las nuevas sensibilizaciones encontradas en la visita final.

Figura 13. Sensibilizaciones encontradas en la Primera Visita y Visita Final

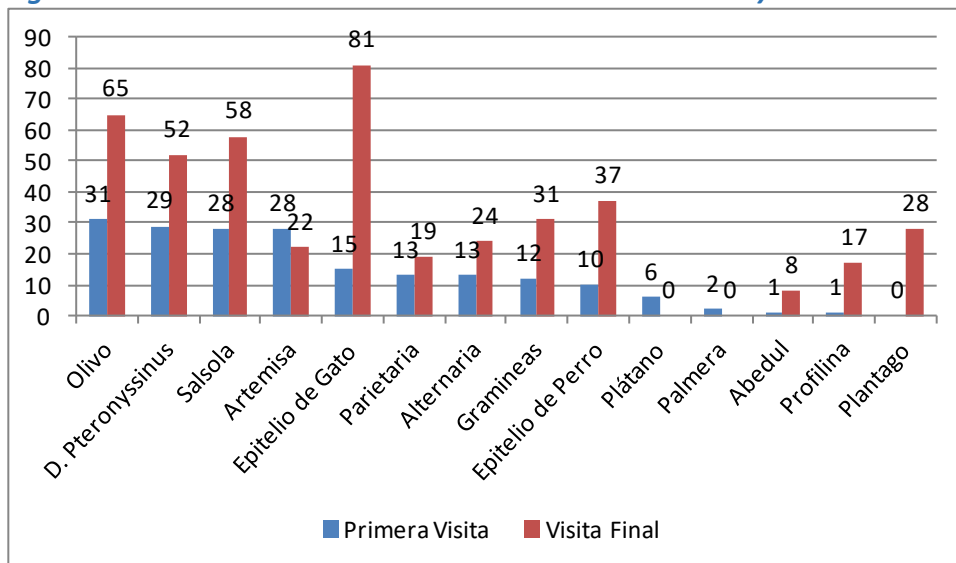
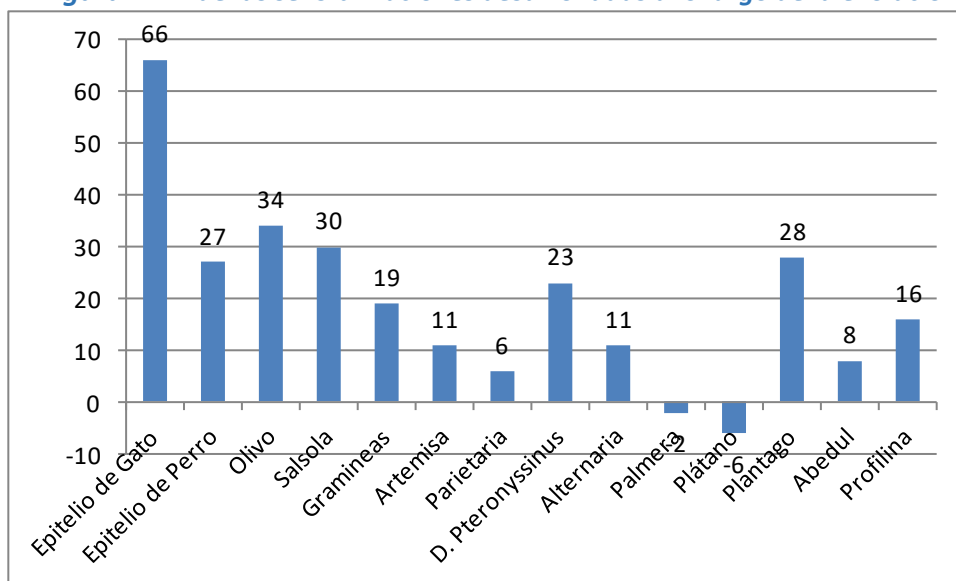


Figura 14. Nuevas sensibilizaciones desarrolladas a lo largo de la evolución



El aumento más llamativo es el que se ha producido en la sensibilización a animales de pelo como el gato y el perro, fruto probablemente, del aumento de las mascotas en los domicilios de los pacientes.

La sensibilización a pólenes, olivo, salsola y gramíneas, a pesar del aumento habido evidente, muestra el mismo perfil que el de la población general. Llama la atención el

escaso aumento producido en la sensibilización a polen de artemisa, parietaria, plátano de sombra y palmera. Un pequeño número de pacientes se ha sensibilizado al polen de abedul inexistente en nuestra área geográfica y, ha habido un aumento en la sensibilización a plantago y profilinas.

VIII. DISCUSIÓN

VIII DISCUSIÓN

En la actualidad la alergia a LTPs está bien descrita en adultos, pero se conoce poco sobre su epidemiología, las características clínicas y la historia natural de esta enfermedad, en pacientes pediátricos, seguidos hasta la edad adulta.

El presente trabajo pretende profundizar y tratar de responder a alguna de las múltiples cuestiones planteadas en el manejo práctico de estos pacientes, que son de una enorme complejidad.

Para empezar se desconoce la prevalencia de la alergia a LTPs puesto que no existen estudios de cohortes en población general que la hayan estudiado, aunque se sabe que varía dependiendo del área geográfica en donde se ha llevado a cabo el estudio, la existencia o no de sensibilización a unos determinados pólenes, como el abedul o la artemisa, la edad de la población, etc.

Tampoco nuestro estudio da respuesta a dicha pregunta puesto que nuestra muestra ha sido seleccionada entre los pacientes que consultaban en una Unidad de alergia infantil por cualquier motivo, que aunque fundamentalmente no era alimentario sino respiratorio y, en un elevado porcentaje de casos ni siquiera eran niños atópicos, resulta inevitable que nuestra muestra esté sesgada. A pesar de ello la prevalencia que hemos encontrado es tan solo de un 1,38%, muy inferior a las publicadas por otros autores que oscila entre el 3 y el 9%²⁻⁵, y que incluso llegan a referir tasas del 26%⁴⁴, 69%⁴³ o el 12,3%⁵⁴, en pacientes que acuden a servicios de alergología, con historia clínica de alergia a alimentos.

Una de las inquietudes que nos planteaba nuestro estudio es que nuestra muestra fue seleccionada sobre la base de pruebas cutáneas positivas al melocotón y que, en los primeros pacientes incluidos en el estudio no se dispuso de la posibilidad de confirmar la sensibilización mediante pruebas in vitro (determinación de una IgE sérica específica). Ese fue uno de los motivos por los que decidimos realizar una determinación de Pru p 3 a todos nuestros pacientes, en la visita final. Los resultados encontrados (Figura 9) fueron muy tranquilizadores puesto que el porcentaje de positividades del Pru p 3, en nuestra muestra, fue del 78%. Porcentaje muy similar al que han encontrado otros investigadores en niños alérgicos al melocotón: 62% en una muestra de 72 niños, Azofra y col.⁴³; 88% en una muestra de 57 niños, Boyano Martínez T y col.⁵⁵; 62% en una muestra de 100 niños, Fernández Rivas M.⁷

Otro de los problemas que generan gran confusión, en especial, entre algunos médicos generales y entre los familiares de los niños alérgicos es el error de considerar sinónimos dos términos que no lo son: sensibilización y alergia. Los pacientes sensibilizados a un alimento son aquellos que han desarrollado anticuerpos de tipo IgE frente a algún alimento cualquiera pero que, sin embargo, su ingesta, contacto o inhalación no le provoca síntoma alguno. Un niño alérgico a un alimento es aquél que presenta síntomas tras la ingesta, contacto o inhalación del alimento debido a una reacción antígeno/anticuerpo, aunque a veces esa reacción inmunológica no sea posible demostrarla por la inexistencia de extractos alergénicos adecuados. Con relativa frecuencia los pacientes y los familiares confunden dichos términos y creen ser alérgicos a todo alimento en los que se ha detectado sensibilización mediante pruebas cutáneas o determinaciones séricas de IgE. Algo que unido a la posibilidad de que las reacciones alérgicas frente a alimentos pueden ser los responsables de reacciones graves, como las reacciones anafilácticas que genera en los pacientes y familiares una considerable angustia. En nuestro estudio hemos distinguido siempre la diferencia entre esos dos términos y hemos analizado los resultados por separado.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del síndrome de alergia a LTPs son extremadamente variables, alrededor del 30% de nuestros pacientes sensibilizados son asintomáticos y, entre los sintomáticos, el 27,94% presentan SAO, el 54,41% urticaria, el 4,41% síntomas del aparato respiratorio, el 4,41% síntomas del aparato digestivo, el 51,47% angioedema y un 14,71% cuadros de anafilaxia. Cifras bastante similares a las citadas por otros autores, excepto en el porcentaje de anafilaxias que, en el trabajo de Pascal y col.,⁴⁴ el artículo más citado sobre la sensibilización a LTPs en niños, es del 75,6%, claramente superior a los nuestros. La explicación probablemente sea que nuestros niños son pacientes sensibilizados al melocotón durante su primera infancia que no consultaban por alergia a alimentos y fueron evaluados, en su evolución, mientras que la de Pascal parte de una población de niños que consultan específicamente por presentar reacciones adversas con alimentos vegetales y, por lo general, los pacientes que más consultan son los más graves.

Por otra parte, a diferencia de lo que sucede con la alergia a otros alimentos frecuentes en pediatría como puede ser la alergia al huevo, la leche o el pescado, en los que se les puede suministrar a los padres o tutores de los niños un listado bastante claro de los alimentos que deben evitar y de los que pueden tomar, en los niños sensibilizados a alimentos con posible contenido en LTPs el asunto se complica sobre manera puesto que estos pacientes hemos visto,

suelen presentar polisensibilización a múltiples frutas y verduras, por lo que el manejo terapéutico de estos pacientes es difícil.

En alergia a los alimentos el único tratamiento posible ha sido la eliminación de la dieta del alimento responsable de la patología que presenta el paciente así como una adecuada educación de los pacientes y sus familiares sobre el manejo de las reacciones anafilácticas, capacitándolos en el uso de autoinyectores de adrenalina y planes personalizados de manejo de emergencias.

Desde hace unos pocos años se ha introducido al inmunoterapia oral (ITO) consistente en la administración progresiva de pequeñas cantidades del alimento al que el niño es alérgico hasta lograr un grado de tolerancia que le permita su ingesta en cantidades ordinarias, o al menos, de cantidades suficientes como para evitar los problemas en caso de ingesta accidental de pequeñas cantidades. El fundamento teórico de la ITO es el hecho conocido de que pequeñas cantidades de un alérgeno, administradas de modo ocasional, son sensibilizantes, mientras que cantidades mayores de los alérgenos administradas de modo continuado son inductores de tolerancia. Hasta el momento se ha obtenido éxito con la ITO a la leche de vaca y al huevo, y se están desarrollando estudios de investigación en orden a conocer la posibilidad de practicarla en otros alimentos como el cacahuete, el pescado blanco y el melocotón (p p 3).^{56,57,58,59} Actualmente, estos intentos aún deben ser considerados como estrategias de tratamiento experimental y no están disponibles para una práctica rutinaria en la clínica⁶⁰.

Desde esta perspectiva es importante reseñar uno de los resultados que se desprenden de nuestro estudio. La ITO frente a alimentos se ha demostrado eficaz, en especial, en aquellos alimentos en los que, de modo espontáneo y natural, pueden alcanzar tolerancia a lo largo de la vida, como el huevo y la leche. Su principal utilidad es para mejorar la calidad de la vida de estos pacientes y para evitar reacciones anafilácticas que pongan en riesgo su vida. El hecho de que nuestro estudio haya mostrado que hasta en un 43% de los pacientes alérgicos al melocotón, el 41% de los alérgicos al cacahuete y el 53% de los alérgicos a la almendra, pueden llegar a alcanzar tolerancia espontánea, permite especular con la idea de que la ITO frente a LTPs, puede llegar a ser una herramienta útil para el tratamiento de estos niños.

En cualquier caso, basándose en el mismo principio, algunos clínicos propugnan desde hace años, que los pacientes con alergia a alimentos con contenido en LTPs continúen comiendo los alimentos tolerados, al menos hasta que aparezcan síntomas evidentes³². Estos autores sugieren que continuar ingiriendo los alimentos tolerados podría determinar “inmunoterapia oral natural

atenuada”, mientras que evitar los alimentos tolerados podrían causar una pérdida de esta tolerancia natural y provocar reacciones alérgicas si se ingieren ocasional o accidentalmente.

Por otro lado, resulta difícil convencer a algunos padres y a algunos médicos que, por razones de prudencia, deciden evitar la ingesta de cualquier alimento al que el paciente esté sensibilizado temiendo que, en cualquier momento, esa tolerancia momentánea pueda perderse y lo cierto es que, por el momento, ningún médico puede predecir con seguridad que vaya a producirse una u otra cosa.

Como ya se ha dicho anteriormente, cuando se comenzó este estudio, no habíamos encontrado bibliografía que analizara la historia natural de la alergia a LTPs en su conjunto. Solo existían algunos pocos estudios limitados a la historia natural del cacahuete y la nuez ^{48,49,50,51,52,54}. De acuerdo a estos estudios se cree que aproximadamente el 20% de los niños alérgicos al cacahuete y el 10% de los alérgicos a la nuez, llegan a tolerarlo en la edad adulta. También se comunica en alguno de esos estudios que el consumo temprano y sostenido de cacahuete se asocia con una disminución significativa en el desarrollo de alergia al cacahuete en lactantes de alto riesgo y que, por el contrario, la evitación del cacahuete se asoció con una mayor frecuencia de alergia a dicho alimento^{48,54}.

Estos resultados son coherentes con lo que sabemos de la alergia a la leche de vaca. Prácticamente todos los niños que se sensibilizan y se hacen alérgicos a la leche de vaca lo hacen en los dos primeros años de vida y son niños amamantados con leche materna, a través de la cual se ponen en contacto con cantidades minúsculas de leche de vaca que bebe la madre y le transmite al niño a través de su propia secreción láctea. Por el contrario, es absolutamente excepcional que un niño alimentado, mediante biberón, con leche de vaca se sensibilice o se haga alérgico a la leche de vaca, aunque puedan presentar otro tipo de intolerancias.⁶¹

Poder asegurar que una dieta libre, como la que proponen los autores mencionados, es preferible a una dieta restrictiva exige una serie de estudios de cohorte prospectivos de muy difícil realización, entre otras cosas, por cuestiones éticas, porque exigiría someter a los niños a una dieta restrictiva o libre de un modo aleatorio.

Nuestro estudio es un estudio de cohortes observacional retrospectivo y somos muy conscientes de sus numerosas limitaciones, porque puede haberse visto afectado por diferentes sesgos típicos de este tipo de estudios. Los datos que no hayan quedado recogidos en la historia clínica son imposibles de recuperar. Las pruebas diagnósticas utilizadas a lo largo de los años han sido

realizadas con extractos fabricados por diferentes laboratorios, con diferentes metodologías, de modo que las más antiguas son de menor fiabilidad que las más recientes. Los primeros casos recogidos tenían pruebas cutáneas positivas al melocotón pero no se pudo realizar en ellos determinaciones séricas de IgE y, hasta el final del estudio, no se les ha podido realizar determinación sérica de Pru p 3. Los criterios diagnósticos siempre han sido los mismos, prueba cutánea positiva y prueba de exposición controlada positiva, salvo en caso de anafilaxias repetidas con un mismo alimento y anamnesis evidente, pero la tolerancia de los alimentos, sobre todo en los casos más antiguos se hacía, sobre todo, por anamnesis y a medida que transcurría el tiempo se utilizaba cada vez de un modo más frecuente las pruebas de provocación. La dieta aconsejada en nuestra unidad siempre ha sido una dieta libre, pero aquellos pacientes que por propia iniciativa o por la de un médico decidían hacer una dieta exenta, no siempre era del mismo tipo. Unas eran más restrictivas que otras, algunas fueron llevadas a cabo desde el momento del diagnóstico y otras, pasado un tiempo, tras la aparición de algún nuevo síntoma con algún nuevo alimento y ningún paciente llevó una dieta completamente exenta de los 29 alimentos que se han testado. La fortaleza de nuestro estudio es que se trata de una muestra en que las cosas han sucedido tal y como suceden en la práctica clínica real.

Recientemente se ha publicado un interesante estudio que analiza la evolución natural de pacientes adultos alérgicos a alimentos con contenido en LTPs, a lo largo de un año, con dieta libre sin grupo control y encontraron que el 27% de ellos presentaron nuevas alergias alimentarias, los más frecuentes la nuez y el cacahuete, como en nuestro estudio. No fueron capaces de detectar cualquier factor predictivo como cifra de IgE sérica específica, monosensibilización a LTPs o cosensibilización con profilinas o PR10. Con base a sus hallazgos estos autores aconsejan que la dieta a la que se someta a cada paciente debe ser analizada de modo individual, con exclusión absoluta de aquellos alimentos a los que los pacientes presentan síntomas sistémicos, aunque permiten seguir con la ingesta de los que provocan SAO mientras sean síntomas tolerables por los pacientes. No recomiendan evitar estrictamente todos los alimentos que puedan contener LTPs, permiten la ingesta de todos aquellos alimentos hasta aquél momento tolerados y recomiendan provocaciones orales abiertas para la introducción de alimentos con contenido en LTPs que hasta entonces no hubieran comido⁶².

Por todo ello creemos que hay una serie de cosas que nuestro estudio ha puesto de manifiesto.

La primera es que el 65% de los niños sensibilizados al melocotón en la primera infancia y casi la mitad (43%) de los alérgicos (sensibilizados sintomáticos) van a tolerarlo de adultos, aunque el 20% de los sensibilizados asintomáticos van a perder su tolerancia inicial.

En segundo lugar, que los niños sensibilizados a alimentos con contenido en LTPs en la primera infancia, por regla general, van a experimentar un progresivo empeoramiento consistente en la aparición de nuevas sensibilizaciones a otros alimentos con contenido en LTPs, una pérdida de tolerancia a otros alimentos con contenido en LTPs en principio tolerados y un aumento y agravamiento de los síntomas iniciales. Y que todo este proceso es independiente de la dieta libre o restrictiva que se les recomiende tras el diagnóstico.

En tercer lugar se ha podido comprobar que alrededor del 33% de los alimentos que provocaban síntomas en el momento inicial se llegaron a tolerar en la edad adulta y que un 13,24% alcanzaron tolerancia absoluta a la ingesta de cualquier alimento con contenido LTPs cuando llegaron a adultos. Como ya se ha mencionado, estos datos nos parecen relevantes y esperanzadores de cara a la posibilidad de implementar ITO a alimentos con LTPs, pues el mecanismo de acción de la ITO no es otra cosa que favorecer y estimular la respuesta de tolerancia inmunológica natural de nuestro organismo.

Por otra parte, a pesar de que nuestros resultados no apoyan la idea de que la dieta tenga influencia alguna en la historia natural de la alergia a LTPs, es tranquilizador comprobar que la dieta libre permite a la mayoría de los pacientes llevar una dieta lo menos restrictiva posible sin que ello repercuta de un modo negativo en la evolución de los pacientes, sino quizás todo lo contrario, aunque ello implique un control cuidadoso de cada pacientes y, en el caso de los niños, la realización de pruebas de provocación controlada a la hora de introducir por primera vez nuevos alimentos al que los pacientes estén sensibilizados.

Por último, quisiera hacer una referencia a los resultados encontrados con la sensibilización frente a inhalantes y, en especial a los pólenes, que se detectan en nuestros niños sensibilizados al melocotón.

Con respecto a la sensibilización a pólenes encontrados en la primera visita, en los pacientes de nuestra muestra, es absolutamente comparable a la que se encuentra en la población general que consulta en la unidad de alergia infantil. Obviamente diferente a la encontrada en otras áreas geográfica, incluso muy próximas a nosotros⁵³

De acuerdo a esos resultados cabe especular que en nuestro medio, a excepción de los sensibilizados a polen de artemisa, los pólenes no son un factor de sensibilización a LTPs relevantes.

Cabe resaltar según estudios descritos en pacientes italianos con alérgica a LTP el polen de olivo es una fuente poco probable de sensibilización primaria a LTP,⁴² A diferencia de la Artemisa como describe el estudio de Lombardero et al³⁴ que el Art v3 se comporta como sensibilizador primario en pacientes con IgE para Pru p3 y Art v3. E incluso refieren que podría ser un indicador de riesgo de alergia grave. Otro polen importante considerado como probable sensibilizador primario es el plátano de sombra pla a3, con una mayor prevalencia de sensibilización (63%) en pacientes con alergia al melocotón.⁶³

El Par j2, el mayor alérgeno de polen de parietaria, que también es un LTP muestra un bajo grado de homología con la LTP del melocotón en comparación con otros pólenes, asimismo en otro estudio afirman que este alérgeno aparentemente no está relacionado con el síndrome de LTP,⁶⁴ pero en el estudio de Ciprandi y col en el año 2019 observaron en pacientes pediátricos alérgicos al polen de parientera y sensibilizados a Pru p3 presentaron más reacciones severas en comparación a un grupo adulto con las mismas características, teniendo en cuenta que ambas sensibilizaciones a Pru p3 e IgE parientaria disminuyen sus niveles a mayor edad.⁶⁵ Por otra parte, la sensibilización a parietaria en nuestro medio es muy baja.

En la visita final de nuestro estudio el llamativo el aumento de la sensibilización a animales de pelo como el gato y el perro, solo nos lo explicamos por la actitud cada vez más proclive a la tenencia de mascotas domésticas. La aumento de la sensibilización a pólenes, olivo, salsola y gramíneas, en la última visita, aunque no disponemos de datos, se nos antoja equivalente a lo que sucede en las consultas de alergia de adultos de nuestra área y reproduce a pesar del aumento el mismo perfil que el de la población general. Llama la atención el escaso aumento producido en la sensibilización a polen de artemisa, parietaria, plátano de sombra y palmera. Solo se ha constatado un aumento en a plantago y profilinas. La cosensibilización a alérgenos lábiles de alimentos vegetales como alérgenos de la familia PR-10 y profilina puede producir reacciones alérgicas en frutos secos y otros alimentos, sin relación con la sensibilización a LTPs,^{54,62} por lo que alguna de las nuevas sensibilizaciones y alergias alimentarias a frutos secos y otros alimentos, como cebolla y lechuga, que hemos encontrado en nuestro estudio podría explicarse mejor por una sensibilización a profilinas o PR10 que a LTPs, sin que, con los medios diagnósticos actuales haya modo de saberlo.

IX. CONCLUSIONES

IX CONCLUSIONES

1. Los niños sensibilizados frente a alimentos con contenido en LTPs (melocotón) durante su infancia, en términos generales, empeoraron a lo largo de los años de evolución hasta alcanzar la edad adulta.
 - Triplicaron el número de sensibilizaciones a alimentos a los que estaban sensibilizados al inicio del estudio. Avellana, nuez, cacahuete, fresa y manzana fueron las nuevas sensibilizaciones más frecuentemente presentadas.
 - Perdieron la tolerancia a más del 20% de los alimentos a los que, estando sensibilizados, toleraban en el momento inicial. Los más frecuentemente implicados fueron melocotón, cacahuete y nuez.
 - Se produjo un aumento tanto en el número de alimentos que provocaban síntomas en la visita final (media de 1,9/paciente) con respecto a la inicial (media 1,6) así como del número de síntomas que presentaba cada paciente por alimento: 3,6 de media en la visita final frente a 2,7 en la inicial.
 - Aumentó el número de reacciones sistémicas (anafilaxias).
2. El 42% de de pacientes con síntomas tras la ingesta de algún alimento, alcanzó tolerancia a ellos en el momento final: 43%, 41% y 53% en el caso del melocotón, el cacahuete y la almendra respectivamente. Solo un veintiséis por ciento en el caso de la nuez.
3. Un porcentaje reducido, pero significativo, de los pacientes –el trece por ciento- alcanzó tolerancia completa a todos los alimentos con contenido en LTPs.
4. No se encontraron diferencias significativas de ninguno de los parámetros analizados que guarde relación con la dieta, libre o restrictiva, seguida por los pacientes.
 - Hubo un aumento significativo de nuevas sensibilizaciones a cacahuete y nuez que también fueron los que con mayor frecuencia provocaban reacciones adversas.
 - Se observó un mayor porcentaje de síntomas sistémicos en pacientes que siguieron una dieta restrictiva y un mayor porcentaje de síntomas locales en los que siguieron una dieta libre, que no llegó a alcanzar significado estadístico.

En síntesis

Nuestros resultados abalan la idea de que estos pacientes pueden seguir una dieta libre, dado que no se ha demostrado que hayan presentado más problemas que los que siguieron una dieta restrictiva

La dieta libre, individualizada, es más fácil de seguir, afecta menos a la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, y protege de hipotéticos déficits nutricionales así como de problemas de crecimiento en el caso de los niños.

X. ANEXOS

X ANEXOS

Anexo 1. CUESTIONARIO.

Tipo de Alimento	Actualmente ¿Come esta fruta? 1.SI 2.No	¿Qué síntomas tiene? 1.Urticaria 2.Sao 3.Angiodema 4.Anafilaxia 5. Respiratorio 6. Digestivo	¿Edad que presenta síntomas con el alimento...?	¿Desde qué Edad no lo tolera?	¿Ha necesitado el uso de Adrenalina? 1. Si 2. No
MELOCOTON					
CEREZA					
FRESA					
NECTARINA					
MANZANA					
PERA					
PARAGUAYO					
ALBARICOQUE					
CIRUELA					
PLATANO					
TOMATE					
NARANJA					
KIWI					
UVA					
GRANADA					
TRIGO					
SÉSAMO					
SOJA					
LECHUGA					
CEBOLLA					
LENTEJA					
CACAHUETE					
NUEZ					
PIÑON					
PIPAS GIRASOL					
PISTACHO					
CASTAÑA					
AVELLANA					
ALMENDRA					
ANACARDO					

Anexo 2. Tabla de Recogida de Datos

Numero Identificativo		
Edad Actual		
Fecha de Nacimiento		
Sexo	M	H
Antecedentes patologías Personales no alérgicas		
Antecedentes Enfermedades Alérgicas Familiares		
Edad Primera Visita a la Consulta de Alergia		
Año de Primera Visita a la Consulta de Alergia		
Diagnostico Primera Visita		
Pruebas Cutáneas	Si	No
RAST	Si	No
Ig E específica	Si	No
Provocación Oral	Si	No
Otras Pruebas Complementarias		
Recomendaciones Alimentarias	Si	No
Recomendaciones Alimentarias	1. Dieta libre	2. Dieta exenta a: a. . b. . c.
Enfermedades Alérgicas		

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO Historia Natural de la Alergia Alimentos. Estudio descriptivo de la Alérgia a LTP en el Área Elche – Alicante. La sección de Alergología Pediátrica del Hospital de Elche

PROMOTOR e IP Dra. Mariella Lindo Gutarra

1. INTRODUCCIÓN

Su médico le invita a participar en el estudio en el que se recogerán datos clínicos y evolutivos sobre la sensibilización alérgica a alimentos al que se le fue diagnosticado. Antes de decidir si usted quiere participar o no, le rogamos que **lea con detenimiento esta hoja** donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de la participación en el mismo. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información a su médico.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y COLABORACIÓN DEL PACIENTE

El objetivo principal es evaluar la evolución en el tiempo de pacientes sensibilizados a las Proteínas de Transferencia de Lípidos (LTP) atendidos en la consulta de alergia pediátrica del Hospital de Elche

Para el estudio se invitará a participar en el estudio mediante vía telefónica y posteriormente se citará en la consulta para recoger **datos mediante un cuestionario** y ese mismo día se le realizarán las pruebas alérgicas y además entregarle una analítica específica que deberá realizarse en su centro de salud.

Todos los demás procedimientos que el médico ponga a los pacientes, serán los mismos con independencia de si participan o no en este estudio.

3. ¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es **voluntaria**, por lo que usted podrá decidir si desea o no participar en él, así como cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento. Si accede a tomar parte en el estudio, se le entregará este documento informativo, que deberá guardar, y se le pedirá que firme un consentimiento. Esta decisión no afectará a la asistencia sanitaria que reciba ni producirá perjuicio alguno en su tratamiento tanto si decide participar como si no. Si decidiera revocar el Consentimiento sus datos no se extenderán a los datos resultantes de la investigación.

El estudio ha sido evaluado por el **Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Elche**.

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

El hecho de participar en este estudio no alterará la atención médica que se merece. Si decide no participar, este hecho no tendrá ningún efecto en su atención. Los médicos que le atenderán no modificarán sus decisiones por el hecho de que participe o no en este estudio.

El estudio no conlleva ningún riesgo y el participante no recibe ningún beneficio.

En el momento de la extracción de sangre no puede haber ningún riesgo para su salud. Puede haber caso de un leve hematoma en la zona de extracción.

5. DERECHO A SER INFORMADO Y DERECHO A NO SER INFORMADO

Usted tiene derecho a ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos. Los datos serán almacenados garantizando el derecho al acceso. Igualmente, tiene el derecho a no ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos clínicos.

6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (**versión octubre 2013**), las normas de Buena Práctica Clínica y la orden ministerial SAS/3470/2009, legislación vigente en España relativa a la Realización de estudios observacionales. Su información clínica será sometida a un proceso de anonimización, es decir, en el momento de la recogida de sus datos se le asignará un código numérico. Los datos del paciente serán proporcionadas de forma codificada a los investigadores. Ni su nombre, ni ninguna información que le identifique aparecerán en ningún escrito y/o comunicación derivada de este estudio. La recogida de dichos datos se llevará a cabo de acuerdo con la legislación aplicable en materia de privacidad. Se cumplirá en todo momento con lo establecido por la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Se adoptarán las medidas oportunas para **garantizar la debida protección de los datos en todo momento**, sin violación alguna de la confidencialidad. Usted tiene derecho a solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto. Ni usted ni ninguna otra persona que pueda ver los resultados del estudio podrán identificar a las personas que han participado en el mismo.

7. RETIRADA DEL ESTUDIO

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin haber de dar explicaciones y en cualquier momento del desarrollo de este trabajo. También podrá solicitar que se destruya su información clínica o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos con ella. Para retirarse del estudio ha de comunicar su voluntad de retirarse al investigador del centro hospitalario donde usted entró a participar en este estudio (el nombre del investigador figura en la última página de este consentimiento).

8, INFORMACIÓN ADICIONAL

Si desea comentar en algún otro momento con detalle este estudio, puede dirigirse a la Dra. Mariella Lindo Gutarra. Teléfono 965933018

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario del Consentimiento Informado.

Anexo 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO: HISTORIA NATURAL DE LA ALERGI A ALIMENTOS.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ALÉRGIA A LTP EN EL ÁREA ELCHE ALICANTE

Declaraciones y firmas:

D. /D^a: con DNI:
.....

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del estudio en que voy a ser incluido.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr. /a:

D. /D^a:

Colegiado nº.....

Fecha:

D. /D^a:, con DNI:
.....

en calidad de a causa de doy mi

Consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D. /D^a:, con DNI:
.....

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha.....

XI.BIBLIOGRAFIA

XI BIBLIOGRAFIA

- ¹ Shatha A, Alduraywish, Caroline J. Lodge, Don vicendese, Adrian J. Lowe, Bircan Erbas, Melanie C. Matheson, John Hopper, David J. Hill, Christine Axelrad, Michael J. Abramson, Katrina J. Allen, Shyamali C. Dharmage. **Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: Alongitudinal study of a cohort at risk of allergic disease.** *Pediatric Allergy and Immunology*, 27(2016)83-91
- ² Burks A, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Philippe A. Sampson A. **ICON: food allergy.** *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):906-20
- ³ Kattan J, **The Prevalence and Natural History of Food Allergy.** *Cur Allergy and Asthma Rep*, 2016, 16(7):47
- ⁴ Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. **The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States.** *Pediatrics*. 2011 Jul;128(1):e9-17. doi: 10.1542/peds.2011-0204. Epub 2011 Jun 20
- ⁵ Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, SSigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. **The prevalence of food allergy: a meta-analysis.** *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120 (3):638-46.
- ⁶ Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. **Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study.** *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug;104(2 Pt 1):452-6.
- ⁷ Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):1018-9
- ⁸ Fernández Rivas M. **Food allergy in Alergológica-2005.** *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37-44
- ⁹ Garde JM, Ibañez MD. **Alergia en menores de catorce años.** En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, editor. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.* Madrid: Luzán 5; 2006. p. 323-387
- ¹⁰ Padron GT, Hernandez-Trujillo V. Factors Associated With Reported Food Allergy Tolerance Among US Children. *Pediatrics*. 2014 Nov;134 Suppl 3:S152-3
- ¹¹ **Avery NJ**, King RM, Knight S, Hourihane JO. **Assessment of quality of life in children with peanut allergy.** *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Oct;14(5):378-82

-
- ¹² **Boyce JA**, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons ER, Teach SJ, and Barbara P. Yawn. **Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report.** *J Allergy Clin Immunol*, volume 126 on page 1105.
- ¹³ Savage J, Johns CB. **Food allergy: epidemiology and natural history.** *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Feb;35(1):45-59
- ¹⁴ Berin MC. **Diagnostic usefulness of component-resolved diagnosis by skin prick tests and specific IgE to single allergen components in children with allergy to fruits and vegetables.** *Allergol Immunopathol* 2014;42(2):127-135
- ¹⁵ Vieira T, Cunha L, Neves E, Falcão H. **Diagnostic usefulness of component-resolved diagnosis by skin prick tests and specific IgE to single allergen components in children with allergy to fruits and vegetables.** *Allergol Immunopathol* 2014;42(2):127-135
- ¹⁶ Hoffmann-Sommergruber K, Clare Mills EN. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall Project. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 395:25-35.
- ¹⁷ Fernández-Rivas M. **Fruit and Vegetable Allergy.** *Chem Immunol Allergy.* 2015; 101:162-70
- ¹⁸ **Asero R**, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Van Ree R. **A case of allergy to beer showing cross-reactivity between lipid transfer proteins.** *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:159-164
- ¹⁹ **Vassilopoulou E**, Rigby N, Moreno FJ, Zuidmeer L, Akkerdaas J, Tassios I, Papadopoulos NG, Saxoni-Papageorgiou P, Van Ree R, Mills C. **Effect of in vitro gastric and duodenal digestion on the allergenicity of grape lipid transfer protein.** *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Aug;118(2):473-80.
- ²⁰ Kader JC. **Lipid-Transfer Proteins in plants.** Annual review of plant physiology and plant molecular biology. 1996;47:627-54.
- ²¹ Van Loon C, Van Strien EA. **The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins.** *Physiological and Molecular Plant Pathology.* Volume 55, Issue 2, August 1999, Pages 85-97
- ²² Zuidmeer L, Van Ree R. **Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Jun;7(3):269-73
- ²³ Barber D, De la Torre F, Lombardero M, Antépara I, Colas C, Dávila I, Tabar A I, Vidal C, Villalba M, Salcedo G, Rodríguez R. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1764 - 1773
- ²⁴ Asero R, Mistrello G, Amato S, Roncarolo D, Martinelli A, Zaccarini M. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries?. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;38(4):118-21

-
- ²⁵ Romano A, Fernandez-Rivas M, Caringi, S Amato M, Mistrello G, Asero R. **Allergy to peanut lipid transfer protein (LTP): frequency and cross-reactivity between peanut and peach LTP.** *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009, Vol 41, N 4, 106 – 111
- ²⁶ **Palacín A**, Gómez-Casado C, Rivas L, Aguirre J, Tordesillas L, Bartra J, Blanco C, Carrillo T, Cuesta-Herranz J, Frutos C, García G, Fernández F J, Gamboa P, Muñoz R, Sánchez-Monge R, Sirvent S, Torres M J, Varela-Losada S, Rodríguez R, Parro V, Blanca M, Salcedo G, Díaz-Perales A. **Graph Based Study of Allergen Cross-Reactivity of Plant Lipid Transfer Proteins (LTPs) Using Microarray in a Multicenter Study.** *PLoS One* 2012; 7:e50799
- ²⁷ Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. **The role of lipid transfer proteins in allergic diseases.** *Curr Allergy Asthma Rep* (2010) 10:326–335
- ²⁸ Blanco C, Ramos T, Díaz A. **Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos.** *Tratado de Alergología. 2ª edición. 2016 SEAIC. Tomo III. Capítulo 16. Pág. 1050-1070*
- ²⁹ **Barber D**, De La Torre F, Feo F, Florido P, Guardia C, Moreno J, Quiralte M, Lombardero M, Villalba G, Salcedo R. **Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study.** *Allergy* 2008;63:1550 - 1558
- ³⁰ **Scala E**, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta L, Paganelli R, Pomponi D, Giani M, De Pità O, Cecchi L. **Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort.** *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015 70;8: 933 – 943.
- ³¹ **Aruano A**, Urbani S, Frati F, Nucera E. **LTP allergy/sensitization in a pediatric population.** *Allergol Immunopathol(Madr).*2020. May 8.
- ³² **Cuesta J**, Díaz A, Alvarado M, González E. **Peculiaridades clínica de la alergia a los alimentos de origen vegetal.** *Tratado de Alergología. 2ª edición. SEAIC. Tomo III. Capítulo 114. Pág. 1003-1016*
- ³³ Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. **Relationship between peach lipid transfer protein specific IgE levels and hypersensitivity to non-Rosaceae vegetable foods in patients allergic to lipid transfer protein.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:268 – 72
- ³⁴ Marco N, Garde JM, Martínez-Rovira P, Soto G. **Diagnóstico molecular en niños sensibilizados a frutos secos.** *Allergol et Immunopatol*
- ³⁵ **Lombardero M**, García-Sellés F J, Polo F, Jimeno L, Chamorro M J, García-Casado G, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G, Barber D. **Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens.** *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1415 – 1421.
- ³⁶ **Asero R**, Mistrello G, Roncarolo D, Vries S C, Gautier M F, Ciurana C L, Verbeek E, Mohammadi T, Knul-Brettlova V, Akkerdaas J H, Bulder I, Aalberse RC, Van Ree R. **Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion.** *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:20-32
- ³⁷ Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity

among proteins of Artemisia pollen, Castanea nut and Rosaceae fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 1403 -1410

³⁸ Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ispano M, Scibola E, Trambaioli C, Giuffrida MG, Ansaloni R, Godovac-Zimmermann J, Conti A, Fortunato D, Ortolani C. **The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein.** *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:744 – 751.

³⁹ Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barocci F, Van Ree R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002;37; 900 – 906.

⁴⁰ Shan Deng, Jia Yin. Mugwort Pollen-Related Food Allergy: Lipid Transfer Protein Sensitization and Correlation With the Severity of Allergic Reactions in a Chinese Population. *Allergy Asthma Immunol* 2019; Jan; 11 (1):116 – 128

⁴¹ Sánchez-Monge R, Lombardero M, García-Sellés F J, Barber D, Salcedo G. **Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy.** *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Mar;103(3 Pt 1):514-9.

⁴² Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Asero R, Van Leeuwen A, Bohle B. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *The Journal of allergy and clinical immunology.*2006;118(2):481-8

⁴³ Asero R , Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein síndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2013)

⁴⁴ Azofra J, Berroa F, Gastaminza G, Saiz N, Gamboa P M, Vela C, García BE, Lizarza V, Echenagusia MA, Joral A , Aranzabal MA, Quiñones MD, Jauregui I, Juan F Madera, Navarro JA, Lizaso MT, Bernad A, Goikoetxea MJ. **Lipid Transfer Protein Syndrome in a Non-Mediterranean Area.** *Int Arch Allergy Immunol*2016; 169:18 –188

⁴⁵ Pascal M, Vazquez-Ortiz M, Folque MM, Jimenez-Feijoo R, Lozano J, Dominguez O, Piquer-Gibert M, Giner MT, Alvaro M, Dias da Costa M, García-Paba B, Machinena A, Alsina L, Yagüe J, Plaza-Martin AM. **Asymptomatic LTP sensitisation is common in plant-food allergic children from the Northeast of Spain.** *Allergol Immunopathol (Madr).* Jul-Aug 2016;44(4):351-8

⁴⁶ **Anvari S**, Miller J, Chih-Yin Yeh , Davis CM. **IgE-Mediated Food Allergy.** *Clinical Reviews in Allergy Immunology.* 2016;018:8710-3

⁴⁷ Plaza-Martin AM. **Alergia alimentaria en la edad pediátrica, conceptos actuales.** *Anales de Pediatría* 2016;85(1):50.e1-50

⁴⁸ Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, Härlin A, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;125(1):191-7 e1-13

⁴⁹ Fleischer DM, **The natural history of peanut and tree nut allergy.** *Current allergy and asthma reports.* 2007;7(3): 175-81

-
- ⁵⁰ Fleischer D M, Conover-Walker M K, Matsui EC, Wood Robert A. **The natural history of tree nut allergy.** *J Allergy Clin Immunology* Novembre 2005; 116:1087 -93
- ⁵¹ **Skolnick H S** , Conover-Walker M K , Koerner C B, Sampson H A, Burks W, Wood R A. **The natural history of peanut allergy.** *J Allergy Clin Immunology* 2001; 107:367-74
- ⁵² Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez M L, Plaut M, Lack .**G Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy.** *New England Journal of Medicine.* February 26, 2015. Nº 9, Vol 372: 803-813.
- ⁵³ Moral L, Roig M, Garde JM, Alós A, Toras T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol et immunopathol* 2008; 35 (3): 128-33
- ⁵⁴ Gonzalez-Mancebo E, González-de-Olano D, Trujillo MJ, Santos S, Gandolfo-Cano M, Meléndez A, Juárez R, Morales P, Calso A, Mazuela O, Zapatero A. **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;vol 21(4): 278-282
- ⁵⁵ Boyano-Martinez T, Pedrosa M, Belver T, Quirce S, Garcia-Ara C. **Peach allergy in spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile.** *Pediatric Allergy and Immunology* 24(2013)168-172.
- ⁵⁶ Fernandez - Rivas M, Garrido S, Nadal JA, Diaz de Durana MD, Garcia BE, Gonzalez E. et al. **Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p3 enriched peach extract.** *Allergy* 2009;64:876-83
- ⁵⁷ Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, et al. **Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p3) . One year treatment: a case report.** *Cases J.* 2009.
- ⁵⁸ Garrido - Fernandez S, García BE, Sanz ML, Echechipia S, Lizaso MT, Tabar AI. **Are basophil activation and sulphidoleukotriene determination useful tests for monitoring patients with peach allergy receiving sublingual immunotherapy with a Pru p3-enriched peach extract?** *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2014;24:106-13
- ⁵⁹ Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, Campo P, Salas M, Diaz-Perales A, et al. **The clinical and immunological effects of Pru p3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions.** *Clin Exp Allergy.* 2017;47:339 -50
- ⁶⁰ Aruanno A, Urbani S, Frati F, Nucera E. **LTP allergy/sensitization in a pediatric population.** *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020 May 8.
- ⁶¹ A Martorell, A.M.Plaza, J.Boné, S.Nevot, M.C. García Ara, L.Echeverría, E.Alonso, J.Garde, B.Villa, M.Alvaro, E.Tauler, V.Hernando and M.Fernández. **Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects.** *Allergol et Immunopathol* 2006; 34(2):46-53.

⁶² Asero R, Piantanida M, Pravettoni V. **Allergy to LTP: to eat or not to eat sensitizing foods? A follow-up study.** Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2018 Jul;50(4):156-162.

⁶³ Lauer I, Miguel-Moncinw M. S, Abel T, Foetisch K, Hartz C, Fortunatoz D, Cistero-Bahimaw A, Vieths and S. Scheure S. **Identification of a plane pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3.** Clinical and Experimental Allergy, 37, 261–269

⁶⁴ Tordesillas L, Sirvent S, Díaz-Perales A, Villalba M, Cuesta J, Rodriguez R, Salcedo G. **Plant Lipid Transfer Protein Allergens: No Cross-Reactivity between Those from Foods and Olive and Parietaria Pollen.** Int Arch Allergy Immunol 2011;156:291–296.

⁶⁵ Ciprandi G, Del Barba P, Sivestri M, Barberi S, Tosca M. Pru p3 sensitization in children with allergy to parietaria pollens. Acta Biomed 2019; Vol. 90, N. 2: 265-268