

Alergia a alimentos y a drogas

Allergies about foods and drugs

ALICIA ARMENTIA MEDINA*

Unidad de Alergia. Hospital Universitario Río Hortega. C/Dulzaina, 2, 47012 Valladolid.

Dirección de correo electrónico: aliciaarmentia@gmail.com

ORCID [se incluirá tras la evaluación anónima]: <https://orcid.org/xxx>.

SARA MARTÍN ARMENTIA

Adjunto de Pediatría. Centro Delicias. Valladolid.

SARA FERNÁNDEZ CORTÉS

Adjunto de la Unidad de Alergia. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Cómo citar /How to cite: Armentia, A., Martín, S. y Fernández, S. (2020). Alergia a alimentos y a drogas. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 56: 202-264. DOI: <https://doi.org/xxx/xxx>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Resumen:

En este capítulo se resume la alergia alimentaria, su clínica y diagnóstico y expondremos los problemas que causa la reactividad cruzada entre las proteínas de diferentes alimentos. Así mismo, se estudia la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria y las novedades terapéuticas futuras. Y las preguntas más usuales de los pacientes y sus posibles respuestas.

Seguidamente se sintetiza los conocimientos actuales sobre las reacciones adversas a fármacos, que son muy importantes en la práctica de la medicina y responsables de una gran morbimortalidad y costos sanitarios. Este capítulo revisa los últimos hallazgos en la comprensión de cómo los fármacos sensibilizan al sistema inmunológico infantil, los factores que influyen en la inmunogenicidad de los fármacos y las respuestas específicas producidas por cada grupo. Se distinguen los mecanismos entre reacciones de idiosincrasia y reacciones pseudoalérgicas. Se realiza una aproximación al diagnóstico de la alergia a fármacos y un resumen del manejo esencial. El problema de la drogodependencia es también importante en la edad pediátrica y es posible la alergia a cannabis y otras drogas.

Palabras clave: alergia a alimentos; alergia a drogas; alergia a fármacos.

Abstract: This paper summarizes food allergy, its clinic and diagnosis, and discusses the problems caused by cross-reactivity between proteins in different foods. Likewise, the prevention and

treatment of food allergy and future therapeutic novelties are studied. And the most common questions from patients and their possible answers. Next, the current knowledge about adverse drug reactions, which are very important in the practice of medicine and responsible for a great morbidity-mortality and health costs, is synthesized. This chapter reviews the latest developments in understanding how drugs sensitize the infant immune system, the factors that influence the immunogenicity of drugs, and the specific responses produced by each group. The mechanisms between idiosyncratic reactions and pseudoallergic reactions are distinguished. An approach to the diagnosis of drug allergy and a summary of the essential management are made. The problem of drug addiction is also important in children and allergy to cannabis and other drugs is possible. **Keywords:** abusive drug allergies; drug allergies; food allergies.

A. ALERGIA A ALIMENTOS

1. INTRODUCCIÓN

La última clasificación de la hipersensibilidad a alimentos respaldada por la WAO en 2018 es la de la comisión de Nomenclatura de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica. Se propone que cualquier reacción adversa a alimentos se defina como hipersensibilidad alimentaria; dentro de éstas, las reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos se definen como alergia a alimentos (mediadas o no mediadas por IgE) y las reacciones no inmunológicas se definen como hipersensibilidad no alérgica a alimentos (previamente conocidas como intolerancia). Esta última puede deberse a:

1. Intolerancia por deficiencias enzimáticas, como la intolerancia a los hidratos de carbono, sobre todo por deficiencia de lactasa, casi con toda seguridad la causa más frecuente de reacciones adversas alimentarias.
2. Reacciones farmacológicas debidas a los constituyentes naturales de los alimentos (aminas vasoactivas, tiraminas de quesos) o a los compuestos añadidos durante su procesamiento o a los contaminantes adquiridos durante su almacenamiento.
3. También es posible que existan reacciones de mediación bioquímica todavía no descubiertas.

2. EPIDEMIOLOGIA

En diversos estudios realizados con provocaciones confirman que la prevalencia de alergia a alimentos está sobreestimada por la población

general, aunque ésta es importante. En Estados Unidos en la actualidad un 3,5 al 4% de la población general es alérgica a los alimentos y en Europa un 2,4%.

La prevalencia de la alergia a alimentos es más alta en la infancia (6-8%), que en la edad adulta que se estima en un 2% de la población (2). El motivo es que es durante los primeros años de vida cuando se introducen la mayoría de alimentos potencialmente alergénicos en la dieta y cuando se establecen los mecanismos de tolerancia inmunológica. Según los datos del estudio multicéntrico español Alergológica (2), los principales alérgenos alimentarios en niños son la leche (82%), el huevo (76%) y el pescado (50%). En los adultos los frutos secos (35%), frutas frescas (31%), pescados, mariscos y huevo (10%). Sin embargo, estos porcentajes varían según las áreas geográficas determinadas y costumbres dietéticas. La alta prevalencia de alergia a pescado en España sólo es igualada por Japón, En Israel, el tercer alérgeno alimentario más importante es el sésamo que se incluye tempranamente en la dieta del lactante y en Italia los cereales. El cacahuete es el alérgeno más importante en EEUU, aunque el consumo es igual que en China. Esto es debido a que en China se consume hervido o muy fritos y en EEUU tostados, lo que aumenta su alergenicidad. En España son muy importantes las frutas, y sus alérgenos tienen relación con alérgenos de los pólenes más predominantes en cada zona, como después describiremos.

3. HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

La evolución natural de los niños alérgicos a los alimentos es a la tolerancia de los mismos. Aunque la alergia a los alimentos en la infancia tiende a desaparecer de la edad, esto no sucede de la misma manera ni con la misma rapidez con todos los alimentos, aunque en la actualidad no se conocen datos para predecir pronósticos individuales (3). Cuanto más tiempo continúe produciéndose una reacción, o cuanto más edad tenga el niño en el momento de que la prueba de provocación confirme una hipersensibilidad, menos probable es que la reacción desaparezca. También dependerá del tipo de alimento implicado. Los niños con hipersensibilidad a cacahuetes o pescado tienen pocas probabilidades de que sus reacciones desaparezcan, sobre todo si el problema persiste durante unos años. En el caso de la alergia a la leche, aumentará la persistencia si los padres son fumadores, si es un varón, si la madre no es de raza blanca y si existe sensibilización a caseína. Si la sensibilización a

la leche es temprana aumentará la posibilidad de sensibilización a otros alérgenos (probabilidad de rinitis asma del 80% en la pubertad). Si la sensibilización es al huevo se suele alcanzar la tolerancia a los 3 años, pero una respuesta positiva al huevo a los 12 meses es un marcador altamente predictivo (VPP 78%) de sensibilización a aeroalérgenos a los 3 años. Si la hipersensibilidad a cacahuete persiste en la adolescencia se desaconsejan pruebas de tolerancia. Apenas existen datos de persistencia con el trigo a pesar que es un alimento tempranamente incluido en la dieta del lactante. El 92% de adultos con alergia alimentaria tiene sensibilización al menos a un aeroalérgeno y el 70% de adultos con alergia a alimentos tienen antecedentes de polinosis.

4. MECANISMOS FISIOLÓGICOS: BARRERA MUCOSA, MANEJO DE MACROMOLÉCULAS

Una persona come a lo largo de su vida unas 3 toneladas de alimentos diferentes, lo que constituye una gran diversidad de macromoléculas biológicas. En condiciones normales el sistema inmune tolera los alimentos y reacciona frente a patógenos. Pero puede responder de una forma exagerada frente antígenos alimentarios. El tracto gastrointestinal es el mayor órgano linfático del organismo. Hasta los dos años, en que se desarrolla totalmente la barrera intestinal, es posible la absorción de macromoléculas enteras y el sistema linfático puede reconocer epítomos conformacionales. Las barreras inespecíficas son el ácido gástrico, el moco, las enzimas digestivas y el peristaltismo. Las inmunológicas son la IgA e IgM secretoras. Los linfocitos T y B reconocen los antígenos, pero no son capaces de distinguir entre elementos nocivos y no. La clave está en las placas de Peyer. Tienen un centro germinal con células B productoras de IgA. Están rodeadas de células M que transportan los antígenos a las células dendríticas internas que lo procesan para presentarlo a las células B. Estas son inducidas a producir IgA por el influjo del TGF-beta producido por las células T y se produce un estado de tolerancia oral. Las células dendríticas son capaces de regular la producción de IgA secretora en el tracto gastrointestinal y suprimir a las células T, provocando la tolerancia. Las células epiteliales del intestino realizan la misma función y son capaces de hacer tolerantes a las células dendríticas anulando su capacidad inflamatoria y haciéndolas liberar IL-10 e IL-6 pero no IL-12, provocando una respuesta Th2 de tolerancia. Estas

células están muy unidas, pero en caso de inflamación se abren estos espacios y permiten el paso de gran cantidad de antígenos.

La exposición transmucosa con el Ag da lugar a una respuesta IgE y riesgo de alergia, facilitada por la IL-4. Sin embargo, la IL6 es la crítica en la producción de IgA.

La tolerancia oral puede ser inducida por una sola dosis alta de Ag (delección clonal o anergia) o con dosis bajas y repetidas. Las células T reguladoras Tr1 segregan IL10 capaz de suprimir la respuesta inmune a nivel intestinal.

Otros factores que también intervienen en la tolerancia son: la dosis, características y forma en que el Ag es administrado. Los antígenos solubles son más tolerogénicos que los particulados. Factores genéticos influyen en la respuesta a un determinado alimento. La flora intestinal también es importante y la administración de *Lactobacillus* mejora el eccema y la función barrera en niños alérgicos a la leche.

5. INMUNOPATOLOGIA DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

El tracto gastrointestinal forma parte de un sistema inmunológico de mucosas (MALT), del que forma parte también el tejido bronquial, nasofaríngeo, mamario, lagrimal, genitourinario, es decir, todas las vías por donde puede entrar un Ag. En el MALT hay zonas inductoras de facilitación de entrada y procesamiento del Ag y zonas efectoras donde residen los linfocitos B y T.

La entrada normal de macromoléculas está regulada por las células M que cubren las placas de Peller y muestran el Ag al tejido linfático subyacente. Esta absorción de macromoléculas permite en los recién nacidos en paso de proteínas maternas como las inmunoglobulinas y factores de crecimiento beneficiosos. Pero si en un adulto la barrera se deteriora, el paso de estas proteínas puede tener consecuencias clínicas. Se ha visto un aumento de permeabilidad del MALT en asmáticos, por ello se considera que en la alergia alimentaria unida a asma hay un fallo general del MALT. La mayoría de las macromoléculas son absorbidas en el intestino delgado y presentadas a los linfocitos T y B en ausencia de células dendríticas, siendo inhibida la activación del linfocito T y produciéndose una tolerancia. Pero si las proteínas escapan a la digestión y alcanzan el íleo terminal, son procesadas por las células dendríticas tras su paso a través de las células M, con lo que el linfocito T recibe señales de activación se activan en las placas de Peller y viajan a través de los

foliculos linfoides a la circulación general. De ahí, los linfocitos migran a los órganos diana del MALT donde reciben un trofismo específico determinado genéticamente por el que se van a asentar en los órganos efectores correspondientes a las zonas inductoras donde inicialmente respondieron al antígeno, dando lugar a las diferentes formas clínicas. Una vez allí, cada vez que se produzca la llegada del Ag, los linfocitos T y B asentados liberarán sus mediadores inflamatorios.

6. ALERGIA ALIMENTARIA

Debido a causas genéticas y ambientales, tipo y forma de administración del alimento, edad y estado de inmadurez de la barrera gastrointestinal, se va a producir una respuesta inmunológica a antígenos alimentarios, en la que también puede intervenir un retraso en la producción de IgA. La alergia alimentaria puede ser:

6.1. Alergia alimentaria mediada por IGE

Esta consta de 3 fases:

1. Una de sensibilización en la que las células presentadoras de Ag (dendríticas, macrófagos y células B) presentan los péptidos antigénicos a los linfocitos T (CD4⁺ vírgenes), Bajo la influencia de IL-4 e IL-13 se transforman en linfocitos Th2, necesarios para la transformación de los B en células plasmáticas productoras de IgE. En esta fase todavía no hay clínica.
2. Fase efectora: la exposición recurrente del Ag induce la unión de IgE a los receptores de alta afinidad para IgE expresados en mastocitos y basófilos, lo que provoca su liberación de mediadores inflamatorios y desencadena la clínica. Es una respuesta inmediata que puede seguirse de una tardía a las 24 horas de la exposición caracterizada por infiltración de Th2.
3. Fase crónica: Resultado de la repetición de fases tardías, en la que se provoca dilatación arterial, aumento de la permeabilidad, estimulación de nervios sensitivos y alteración de la función gastrointestinal con infiltración de basófilos, eosinófilos cuya secreción origina fibrosis y disfunción orgánica.

6.2. Alergia alimentaria no mediada por IGE

Se ha observado una hiperplasia linfonodular en el íleon en varias enfermedades inflamatorias del intestino con un patrón de alteración inmunológica consistente en un aumento de células CD4⁺ y disminución de células Th1 en sangre periférica que provoca síntomas similares a la alergia alimentaria. En los celíacos se observa un aumento de CD8⁺ y células Th1 en sangre periférica y aumento de CD8⁺ en mucosa yeyunal.

7. ALERGENOS ALIMENTARIOS

7.1. Sensibilizaciones primarias y secundarias

Según diversos estudios, los alérgenos capaces de sensibilizar y además desencadenar la reacción alérgica se les denomina “alérgenos completos” y a los que son capaces de desencadenar una reacción alérgica pero no de sensibilizar se les denomina alérgenos incompletos. El alérgeno completo produce una inhibición total de alérgeno incompleto, mientras que el incompleto sólo produce una inhibición parcial del alérgeno completo. Aunque una de las características principales de los anticuerpos es su especificidad, una determinada IgE puede reconocer antígenos diferentes, lo que da origen a la reactividad cruzada. Esto resulta comprensible para antígenos de especies relacionadas filogenéticamente (un paciente alérgico a gamba puede serlo a langostino), pero también se ve reactividad cruzada entre alérgenos alimentarios de especies no relacionadas. Por lo general los alérgenos responsables de las reacciones inmunológicas frente a alimentos/especies son de alto PM en el caso de reacciones inmediatas. Hay alimentos que pueden contener alérgenos de bajo PM como el diacilsulfuro del ajo, causa de hipersensibilidad retardada tipo IV. La exposición a contaminantes de alimentos como actinomicetos termófilos puede provocar alveolitis alérgica extrínseca. Es necesario saber que alérgeno fue el primer sensibilizante o sensibilizante primario. Breiteneder y Ebner en el año 2000 sugieren una clasificación de la alergia a alimentos dependiendo del patrón de alérgenos implicados:

1. Alergia a los alimentos de clase 1

Se produce por la sensibilización al alérgeno por vía gastrointestinal. Es producida por alérgenos de clase 1, que son glicoproteínas hidrosolubles de PM entre los 10 y 70 KDa, muy estables y resistentes al calor, los ácidos y las proteasas. Los alérgenos que la causan son resistentes a la digestión gástrica y son alérgenos completos, capaces de

sensibilizar y dar clínica. Afecta a los niños y es rara en los adultos. Los más importantes son las proteínas de la leche de vaca, huevo, legumbres, parvalbúmina del pescado, tropomiosina de la gamba y proteínas transportadoras de lípidos presentes en frutas, causa de alergia en adultos.

2. Alergia a alimentos de clase 2:

Consecuencia de una sensibilización primaria a aeroalérgenos. El alérgeno alimentario sería capaz de desencadenar una reacción alérgica pero no de inducir sensibilización. Los alérgenos son incompletos, proteínas termolábiles y susceptibles a la degradación enzimática y afectarían a adolescentes y adultos. existen epítomos comunes entre alimentos y aeroalérgenos.

Según en el Comité Europeo sobre Seguridad Alimentaria, los principales alimentos alergénicos son la leche, el huevo, el pescado, los crustáceos, los cereales, el cacahuete, los frutos secos, la mostaza, el apio y el sésamo. Estos alérgenos se denominan de acuerdo a su nombre taxonómico, tomando las 3 primeras letras del género, la primera letra de la especie y un número árabe, siguiendo el orden de su identificación y se suele utilizar el mismo número para alérgenos homólogos de diferentes especies por ejemplo Betv1 de abedul y Nal d1 de la manzana que pertenecen al mismo grupo de proteínas de defensa (PR-10). Los alérgenos se clasifican en mayoritarios y minoritarios según la frecuencia con la que se detecta IgE específica frente a los mismos. Si es >50% será mayoritario, aunque no siempre coincida con su capacidad clínica. Los alimentos que más frecuentemente inducen reacciones alérgicas son los más consumidos.

8. CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

Aunque han sido atribuidos multitud de síntomas a determinados alimentos, los síntomas reproducidos durante pruebas de provocación alimentaria, controladas con placebo y ocultación doble incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal entre los síntomas digestivos. Las reacciones cutáneas incluyen urticaria, angioedema, dermatitis atópica (sobre todo por huevo en lactantes) y erupciones eritematosas inespecíficas por ingesta o contacto con el alimento. Las manifestaciones respiratorias y oculares incluyen estornudos, rinorrea, prurito ocular y faríngeo, sibilancias, tos y laringoespasma. No se ha demostrado que la ingesta de alimentos cause asma, pero sí que aparezca evolutivamente. Sí es posible el asma por inhalación de vapores de alimentos y se observa

rinoconjuntivitis en un 70% de las provocaciones orales. La combinación devastadora de los síntomas mencionados se acompaña de hipotensión y origina una anafilaxia (1). Los pacientes que han superado la edad de la tolerancia para la leche y continúan siendo alérgicos sufren anafilaxia en el 90% de los casos. Los alimentos son causantes de un tercio de las anafilaxias. Es importante la anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada con alimentos. El más habitual es el trigo y el alérgeno principal es la ω 5 gliadina. Los síntomas digestivos pueden ser vómitos y diarreas, reflujo gastroesofágico (sobre todo con leche), dolor abdominal, rechazo del alimento en niños. Hay que tener en cuenta circunstancias desencadenantes como el ejercicio, antiácidos, AINES, y enfermedades asociadas.

El síndrome de alergia oral (SAO) es una situación intermedia entre los síntomas cutáneos, digestivos y respiratorios. Se produce prurito orofaríngeo y palatino (a veces ótico) tras la ingesta con o sin lesiones peribucales y edema del labio de pocos minutos de duración.

Los alimentos son causa frecuente de dermatitis de contacto, sobre todo ocupacional en profesiones relacionadas con la restauración. El ajo, la cebolla, los cítricos y las patatas son frecuentes desencadenantes. También las especias y saborizantes. Puede haber dermatitis fototóxica tras contacto con alimentos con furocumarinas (bergamota), como el apio, la chirivía y la lima. Se producen vesículas y ampollas de forma lineal. La dermatitis de contacto proteínica es de tipo inmediato, pero no se produce urticaria sino prurito y vesículas generalmente en palma de manos. Los prick son positivos y las pruebas de parche negativos. La provocan sobre todo pescados y mariscos...

La urticaria de contacto suele producirse por pescados y mariscos, cebolla, frutas y verduras. También con huevo, carnes y productos lácteos. La reagudización de una dermatitis de contacto puede dar lugar a una dermatitis sistémica que implica áreas extensas de eritrodermia exfoliativa que afecta a las nalgas y flexuras (síndrome del babuino).

Aunque otros síntomas como hiperactividad, cefalea no migrañosa, otitis, Menière, artritis, enuresis, síndrome de fatiga por tensión trastornos del aprendizaje y acné se han asociado a alimentos no se han podido confirmar mediante provocación objetiva.

El síndrome de **diarrea persistente e hipersensibilidad alimentaria** merece un comentario aparte: la diarrea crónica es un motivo frecuente de consulta al alergólogo para el que no existen pruebas de laboratorio adecuadas.

Las enteropatías por proteínas de soja y leche de vaca pueden ser transitorias y se resuelven a los 3 años de edad. Cursa con vómitos profusos a los 60-90 minutos de tomar un alimento y se acompaña de decaimiento, hipotensión, mala perfusión periférica y quejido. El aspecto puede ser séptico pero transcurridas unas horas se encuentra normal.

La esofagitis, gastritis y gastroenteritis eosinofílica puede causar vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dificultad para la deglución por estenosis esofágica. Tiene importancia la IL5 y la eotaxina. Las causas de eosinofilia gastrointestinal pueden verse en tabla 1. El diagnóstico diferencial del reflujo se establece porque en este último no hay historia previa de atopia, no hay eosinofilia periférica, la pHmetría es anormal, no hay infiltrado eosinófilo (>20 /campo en esofagitis Eo.), mejora con inhibidores de la bomba de protones y la dieta de exclusión es ineficaz.

La colitis hemorrágica del lactante se manifiesta por deposiciones con sangre en un lactante con buen estado general y sin otra enfermedad. Puede hallarse IgE a alimentos.

El cólico del lactante aparece en el primer trimestre y consiste en crisis de llanto, agitación con flexión de extremidades inferiores y distensión abdominal que ceden tras expulsión de gases. Son patológicos se persisten más de 3 horas al día y más de 3 días por semana durante más de 3 semanas. Se deben sustituir la leche de vaca por hidrolizados y suprimir la leche de la ingesta materna.

La enfermedad celiaca puede prolongarse más y debe ser controlada hasta la edad adulta. En España se han descrito un aumento de enteropatías gastroalérgicas provocada por el parásito del pescado *Anisakis simplex*.

9. METODOLOGIA DIAGNOSTICA EN LA ALERGIA A ALIMENTOS

9.1. Anamnesis

En la alergia alimentaria los datos de la **anamnesis**, y que son tan fundamentales en otras enfermedades para establecer el diagnóstico se han de confirmar o refutar mediante prueba de provocación alimentaria (4). Deben registrarse los síntomas objetivados, el intervalo transcurrido entre la ingesta del alimento y el inicio de los síntomas, la cantidad de alimento necesaria para producir síntomas y la frecuencia con que esta reacción se ha presentado en el pasado (Tablas 2 y 3). Tras la eliminación de la dieta del alimento sospechoso, si los síntomas persisten, puede quedar descartado. Si al reinstaurar el alimento en la dieta se repiten los síntomas, es preciso

efectuar una prueba de provocación. Las dietas de eliminación no son muy útiles para el diagnóstico si los síntomas son ocasionales o esporádicos. Es mejor que el paciente anote diariamente los alimentos que consume y los relacione con los síntomas, aunque estos diarios suelen ser muy tediosos para el paciente.

En la **exploración** hay que poner especial cuidado en el estado de la piel y también explorar los aparatos respiratorio y digestivo.

9.2. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas son seguras y específicas con alto valor predictivo negativo (VPN). Miden la activación de los mastocitos cutáneos. Una prueba cutánea negativa prácticamente excluye la sensibilización al alimento, pero una positiva debe supeditarse a los resultados de la provocación. Se pueden realizar en niños menores de 2 años, aunque su sensibilidad es menor, tienen una gran especificidad. La elaboración de los extractos diagnósticos con alimentos complica el diagnóstico. Los alérgenos purificados son mejores que los recombinantes, obtenidos por recombinación de ácidos nucleicos *in vitro*. Sin embargo, estos últimos son reproducibles y fácilmente estandarizables. Además, no existen todas las isoformas naturales. Con frutas y vegetales es mejor el **prick by prick**, teniendo en cuenta que la piel es más alérgica que la pulpa, y que hay diferente alergenidad entre variedades de la misma especie. También hay que tener en cuenta el procesado del alimento: La manzana, avellana y apio pierden su alergenidad tras calentamiento, pero en el caso del cacahuete, la lenteja o la lapa la aumentan por la aparición de neoantígenos. Es preciso una correcta caracterización y cuantificación de la actividad biológica de los alérgenos principales. Si la reacción fue de anafilaxia, mejor es evitar las pruebas y medir la IgE específica. La triptasa se eleva a los 60-90 minutos del inicio de la anafilaxia y se mantiene 6 horas.

Otras pruebas cutáneas son las **pruebas de parche** con alérgenos. No tienen utilidad en la alergia a alimentos mediada por IgE, pero se han utilizado en el diagnóstico de dermatitis atópica por leche, huevo y trigo y en las reacciones tardías a alimentos, sobre todo a trigo y en esofagitis eosinofílicas. Se pueden encontrar respuestas irritantes.

9.3. Determinación de IgE específica

Existe correlación entre la gravedad de la clínica con la presencia de IgE frente a gran diversidad de epítomos. Es un test altamente sensible y muy rentable con alimentos como leche, huevo, cacahuete, pescado y más baja para frutas y otros vegetales. Se han establecido puntos de corte de valores de IgE que se correlacionarían con una positividad en la prueba de provocación y la obviarían. En cuanto a otras técnicas *in vitro*, no hay ningún análisis que haya logrado sustituir a las pruebas de provocación, aunque la detección de IgE específica por CAP es altamente fiable. No sirve de nada la determinación de IgG, IgA o IgM específica. El test citotóxico (ALCAT) no es reproducible ni avalado por la literatura científica. Otros test como la kinesiología, neutralización, pulso, electrotérmico, no tienen valor.

9.4. Pruebas de provocación controlada con alimentos

Recientemente la EAACI ha publicado la guía de la provocación con alimentos, prueba altamente diagnóstica, pero con riesgo. No se debe hacer en caso de anafilaxia o reacción sistémica grave o si la historia es altamente sugestiva, repetida y reciente con estudio alergológico previo concordante. Tampoco se debe hacer en pacientes que no puedan recibir adrenalina, tratados con beta-bloqueantes, IECA, IMAOS, antidepresivos tricíclicos o inmunosupresores. Embarazadas y niños pues su evolución es a la tolerancia, pacientes con asma o dermatitis grave o con mastocitosis. Se precisa dieta de eliminación previa, ingreso y vía.

Para hacer una provocación el alimento debe enmascararse o introducirse desecado en cápsula y administrarse en concentración creciente comenzando con una dosis aproximada a la mitad de la cantidad que se espera que provoque síntomas y cruzando el placebo y el alimento activo (Tabla 4). El paciente y el observador debe mantener un registro de síntomas y cuando la prueba doble ciego es negativa después de 10 gr. de alimentos desecado o equivalente se debe introducir el alimento libremente en la dieta habitual, preparado como se consume habitualmente. Algunos pacientes tienen síntomas retardados que suelen no ser graves o peligrosos para sus vidas. Tras la provocación, las historias se suelen confirmar en menos de 40% de los casos.

Las gastroenteropatías sobre todo las debidas a leche de vaca, soja y gluten son reacciones inmunológicas no mediadas por IgE. Su diagnóstico no es por provocación y se suele realizar endoscopia y biopsia. Si se sospecha celiaca, se miden anticuerpos antitransglutaminasa.

9.5. Prueba labial

Se aplica una gota del alimento en la parte interna del labio y se observa lo que pasa a los 15 minutos

9.6. Diagnóstico desglosado por componentes: alérgenos purificados

Son más estables, estandarizables y pueden ser producidos en grandes cantidades. Se han sintetizado más de 40 alérgenos recombinantes. Al probar diferentes proteínas de un alimento, nos ayuda a investigar diferencias geográficas de sensibilización y las reactividades cruzadas, como la alergia tipo II a alimentos debida a un sensibilizante primario polínico. También descartan sensibilizaciones subclínicas por IgE de baja afinidad debido a reactividades cruzadas.

9.7. Diagnóstico desglosado por componentes: Epítomos de alérgenos

Los pacientes que poseen anticuerpos IgE frente a epítomos secuenciales padecen con más frecuencia alergia persistente al alimento y es más grave, que el que responde a epítomos conformacionales que evolucionan a la tolerancia en menos tiempo. Por ejemplo, la presencia de IgE frente a epítomos AA 123-132 de la alfa1 caseína es marcador de persistencia de la hipersensibilidad a la leche.

9.8. Paneles diagnósticos de alérgenos o epítomos

La aplicación de los ensayos de hibridación de ácidos nucleicos a gran escala (micromatrices o microarrays) ha hecho posible que podamos disponer de chips o paneles de alérgenos o epítomos, pegados a una placa de sílice, pudiéndose utilizar miles en un solo ensayo. Esto nos permitiría saber el mapa de sensibilización de un paciente, su relevancia clínica, las posibles reactividades cruzadas y el pronóstico de su enfermedad.

10. PROBLEMAS CLINICOS RELACIONADOS CON LA REACTIVIDAD CRUZADA

Los alimentos están compuestos por proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Para las exposiciones por vía digestiva, la estabilidad de las proteínas es importante, pero por vía respiratoria, el tamaño y la

solubilidad. En general, la mayoría de los alérgenos que se han identificado son glicoproteínas solubles en agua, con un punto isoeléctrico ácido y un peso molecular entre 10 y 70 kDa. Suelen ser estables y resistentes al calor, ácidos grasos, detergentes como las sales biliares y proteasas (resisten el procesamiento, cocinado y digestión); propiedades que favorecen la llegada de las moléculas de forma intacta al intestino delgado. Los alérgenos alimentarios se pueden desnaturalizar por el calentamiento por encima de 60°C, pero también se puede aumentar su alergenicidad. La hidrólisis enzimática puede modificar a los alérgenos y dar lugar a neoantígenos sensibilizantes o no. Para que el alérgeno sea estable debe tener una estructura tridimensional compacta (puentes disulfuro), capacidad para unirse a ligandos y glucosilación. Cada alimento contiene un número de proteínas potencialmente alergénicas, y existen entre ellas antígenos mayores o principales (capaces de fijar IgE específica en al menos el 50% de sueros de pacientes sensibilizados a un alimento) y menores o secundarios. Dentro de un mismo alimento, y dependiendo del grupo de población estudiada y el tipo de sensibilización, el alérgeno o alérgenos mayores pueden ser diferentes. La reactividad cruzada es un fenómeno que aparece cuando un anticuerpo IgE dirigido contra un epítipo de un antígeno es capaz de reaccionar contra un epítipo igual o similar de otro antígeno diferente (5-8). Muchas veces en pacientes se encuentran respuestas IgE a una variedad de alérgenos con los que aparentemente no han tenido relación. La significación clínica de estos anticuerpos no es siempre la misma, puede variar desde producir síntomas al primer contacto hasta ser simples testigos inocentes. Su aparición en la alergología no es reciente (el prurito oral al comer manzana en pacientes con sensibilización a abedul o con melocotón en alérgico a gramíneas se conoce desde hace más de 50 años) y desde hace años ya preocupaba la aparición de "falsos positivos" cuando en alergia a alimentos aparecían test cutáneos positivos hacia productos bien tolerados por los enfermos. Esta reactividad cruzada puede aparecer entre fuentes alergénicas muy cercanas filogenéticamente (7-8). Sin embargo, glicoproteínas con un alto nivel de homología estructural o funcional, que se encuentran en diferentes fuentes no relacionadas filogenéticamente, son considerados panalérgenos, y son los responsables de la reactividad cruzada entre alérgenos no relacionados. Para demostrar reactividad cruzada se realizan técnicas *in vitro*: CAP, ELISA o inmunoblotting de inhibición. Una vez aislados los alérgenos se aíslan o purifican aprovechando las propiedades fisicoquímicas de la proteína alergénica. Para identificar el epítipo responsable de la

reactividad cruzada es necesario la utilización de alérgenos purificados, alérgenos recombinantes y anticuerpos monoclonales. El hecho de demostrar reactividad cruzada inmunológica "in vitro" no implica que vaya a tener una traducción clínica. Esto va a depender de muchos factores (presentación del antígeno, diferencias de IgE, ejercicio, infecciones, cambios hormonales, stress...). Es un perjuicio para el paciente suponer la existencia de una reactividad cruzada entre alimentos, aun cuando pertenezcan a la misma familia. De hecho, existe más reactividad cruzada entre polen de abedul y frutas o entre ambrosía y melón que entre otros pólenes entre sí. Los pacientes alérgicos a cacahuete, por ejemplo, pueden tolerar el aceite puro del cacahuete, pero los alérgicos a pescado pueden tener síntomas si comen un alimento frito con aceite en el que previamente se ha frito pescado. En el norte de Europa, con muchos abedules la alergia a los alimentos de origen vegetal está mediada por proteínas hábiles y fácilmente degradables por enzimas digestivos, produciendo síntomas leves orofaríngeos. En el área mediterránea, las proteínas implicadas son sobre todo LTPs, alérgenos muy estables y gastroresistentes que pueden causar clínica sistémica (urticaria, anafilaxias) pues son alérgenos completos, capaces de sensibilizar por vía digestiva y producir sensibilización primaria. El polen de abedul y artemisia tiene reactividad con apio, zanahoria y especias en el centro de Europa, Los alérgicos al polen de ambrosia con melón sandía y plátano. El polen de plantago la tiene con el melón y el *Chenopodium album* con el plátano, melón y melocotón y en el centro de España es posible la asociación de alergia a rosáceas y melón con el polen de gramíneas, estando implicadas las profilinas. Se ha descrito reactividad cruzada entre el polen de Platanus y el maíz, entre el arroz, la soja y el cacahuete y entre el trigo sarraceno y el látex.

Es posible que, aunque se demuestre IgE específica por prueba cutánea y RAST el paciente haya superado la clínica alérgica alimentaria, aunque persista la sensibilización.

La aplicación de las técnicas de biología molecular durante las 2 últimas décadas ha facilitado la identificación y análisis de muchas moléculas alérgicas y han dado pie al desarrollo de chips "multialérgenos" capaces de analizar en un solo paso los complejos perfiles alérgicos de los pacientes y diseñar nuevos productos genéticamente modificados para reducir su alergenidad.

11. PANALERGENOS VEGETALES: APLICACIÓN CLÍNICA DE LA CARACTERIZACIÓN Y PURIFICACIÓN DE ALERGENOS VEGETALES

11.1. Alérgenos de origen vegetal

Las proteínas de plantas presentes en alimentos se pueden clasificar en 3 grupos:

1. **Proteínas de reserva:** se acumulan sobre todo en las semillas de plantas superiores.
2. **Proteínas estructurales, catalíticas y reguladoras,** que se sintetizan en pequeñas cantidades en respuesta a factores ambientales. En ellas se incluyen las profilinas, la beta fructofuranosidasa en tomate y la glixalasa I del arroz.
3. **Proteínas de defensa:** frente a invasiones de patógenos y plagas (virus, bacterias, hongos, insectos, nematodos)

11.1.1. Proteínas de reserva

Su función es el suministro de nutrientes durante la germinación. Se clasifican en dos superfamilias: prolaminas y cupinas, con secuencias de aminoácidos muy diferentes pero que comparten dominios conformacionales. Alguna de estas proteínas se emplea en el procesado de productos alimenticios con el fin de conferirles propiedades de viscosidad, tensoactivas, etc. Por lo que pueden encontrarse en alimentos sin etiquetar. Las fuentes de proteínas de reserva son los cereales, legumbres, frutos secos y especias.

- Superfamilia de las **prolaminas:** son proteínas de gran importancia en el procesado de alimentos. Incluye dos grupos: Las prolaminas propiamente dichas (en harinas y cereales) y las albúminas.
 - a. **Prolaminas:** Son proteínas insolubles en agua, ricas en aminoácidos prolina y glutamina. Pueden causar alergia por inhalación por harina en asma del panadero) o por ingestión (con clínica de dermatitis atópica o anafilaxia inducida por el ejercicio). Aunque en el asma del panadero están involucradas esencialmente enzimas inhibitoras de alfa amilasa, acil-CoA oxidasa, peroxidasa y otras enzimas, también se ha demostrada la implicación de diferentes tipos de gliadinas. En anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de la ingestión de trigo está demostrada su asociación a la gliadina (19), de 53 KDa,

proteína recientemente clonada y secuenciada, con notable identidad con las alfa-secalinas de arroz y la hordeína de la cebada. Se ha demostrado reactividad cruzada entre estos alérgenos y la gliadina omega-5 que se activa en el intestino durante el ejercicio formando grandes complejos de alérgeno capaces de producir reacción anafiláctica. La gliadina omega-5 es un alérgeno mayoritario en niños con alergia inmediata tras la ingestión de trigo.

- b. Albúminas 2S: Son proteínas solubles con coeficiente de sedimentación de 2. Son alérgenos mayoritarios de las leguminosas, frutos secos y especias y son el grupo más conocido de la familia de las prolaminas, con PM de 10-14 KDa y 90 a 135 aminoácidos. Son ricas en aminoácidos nitrogenados (glutamina y arginina) y sulfurados (cistina) para suministrar nitrógeno, azufre y carbono durante la germinación. Contienen mucha metionina por lo que se utilizan en biotecnología para mejorar las propiedades nutricionales de otras semillas como la soja. Actúan en la defensa frente a bacterias gram positivos, hongos, inhibidores de serínproteasas y actividad antagonista de la calmodulina. Las albúminas 2S pueden acceder al organismo por ingesta de la semilla o por inhalación de la harina obtenida en su molturación. Son alérgenos relevantes en la alergia causada por la mostaza, cacahuete, nuez del Brasil, nuez inglesa, pipas de girasol, sésamo, guisante, almendra, avellana, anacardo soja y col. También tienen albúminas 2S, colza y semillas de algodón causando alergia ocupacional. Las albúminas 2S son codificadas por familias multigénicas por eso tienen gran polimorfismo y en una misma semilla las hay parecidas, pero no idénticas. Se han descrito más de 15 albúminas 2S, en más de 10 especies vegetales. El alérgeno más conocido es el Sin a 1 de la mostaza amarilla (*Sinapsis alba*). Las mostazas tienen gran proximidad filogenética por que pertenecen ambas a la familia *Brassicaceae* (nabos, rábanos, coles, coliflor y brócoli) por lo que hay reactividad cruzada entre ellos. Otras albúminas 2S como las del ricino, cacahuete o girasol tiene baja reactividad cruzada por la gran diferencia entre las regiones hipervariables. El plegamiento conformacional de las albúminas 2S es similar a las LTP, inhibidores de alfa-

amilasa/tripsina de cereales y la proteína hidrofóbica de soja. Las albúminas 2S son muy estables ante tratamientos térmicos y enzimas proteolíticos, pues son compactas y con muchos puentes disulfuro por lo que alcanzan el epitelio gastrointestinal de forma intacta e interacciona con los lípidos que facilitan su absorción.

- Familia de las cupinas: Presentan dominios característicos de “barril beta” tipo cupina. Se encuentran en numerosas mono y dicotiledóneas. Tienen 3 tipos de proteínas: globulinas 11S o leguminas, 7S o vicilinas y germinas. Se han encontrado en la soja, cacahuete, nuez, almendra, trigo, lenteja, guisante, pimienta, mostaza y naranja.
 - a. Las germinas tienen gran solubilidad, carácter glicoproteico y estabilidad frente a agentes desnaturalizantes como tratamientos térmicos y enzimas proteolíticas. Se sintetizan en paredes celulares de embriones de cereales y se expresan en etapas tempranas de su germinación. Aparecen en plantas adultas tras la agresión por agentes biológicos o ambientales (ayuno, calor, deshidratación). La GPL de pimienta es el primer miembro de una nueva familia de defensa de plantas: la PR-16.
 - b. Las cupinas pueden producir radicales peróxidos, con actividad catalítica. La GLP del trigo y de la Arabidopsis son alergénicas, como la de la naranja.
 - c. Leguminas (globulinas 11S) y vicilinas (globulinas 7S): Tienen un PM de 300-450 KDa, por ensamblaje de dos dímeros. Los monómeros de 30-40 KDa contienen una estructura en barril beta. Sólo se ha encontrado un miembro glicosilado en el lupino. Las vicilinas tienen poca similitud con las leguminas, pero su estructura tridimensional es similar. Se han descrito leguminas en la soja (glicinas g1 y g2), en los frutos secos, como el cacahuete (Ara h 3), nuez del Brasil (Ver e 2), avellana (Cor a 9), anacardo y mostaza y podrían ser importantes en la nuez, coco sésamos y almendra. Se ha encontrado reactividad cruzada entre leguminas de la soja y cacahuete.

Tanto las leguminas como las supinas tienen labilidad térmica pero el tostado aumenta la alergenicidad del cacahuete.

11.1.2. Profilinas

Son proteínas citosólicas de 14 KDa que son básicos para la formación del citoesqueleto de las plantas. Constituyen una familia de panalérgenos altamente conservada (más del 70% de homología de secuencia entre sus miembros), responsable de la cosensibilización entre pólenes y plantas. Resisten la temperatura, pero son fácilmente atacadas por proteasas digestivas, y por ello producen síntomas locales y leves (SAO). La prevalencia de IgE frente a profilinas suele ser de un 20-30% pero son mayoritarios en soja, naranja y melón.

11.1.3. Proteínas de defensa

Las plantas representan el grupo más importante de organismos autotróficos y durante toda su vida son base alimentaria de organismos heterotróficos, que incluyen animales, insectos y microorganismos (hongos, bacterias y virus). Para contrarrestar su ataque, han desarrollado mecanismos químicos, estructurales y metabólicos. Cuando una planta es atacada hay un mecanismo de localización rápida de las células dañadas (equivalente a una respuesta de hipersensibilidad), se acumulan sustancias antimicrobianas y se producen proteínas relacionadas con la patogénesis cuya síntesis está regulada por genes de defensa. Desde hace años se intuyó que la manipulación de estos genes podría determinar la siembra de vegetales más resistentes a plagas. Estos estudios comenzaron tras las epidemias de hambre causadas por la parasitación de vegetales de importante consumo, como la causada por la parasitación de las patatas en Europa en 1896 por el hongo *Phytophthora infestans*. Por ello, además de la selección natural de las especies, el hombre ha ido modificando sus cultivos, seleccionando los más resistentes e intentando manipularlos, hasta llegar actualmente a la complejidad del cultivo de especies transgénicas.

Un número creciente de familias de proteínas relacionadas con la patogénesis (proteínas PR: patogénesis-related proteins) ha sido implicado en los mecanismos de defensa (inducidos o constitutivos) que poseen las plantas frente al ataque de plagas y patógenos por su poder antifúngico, antiparasitario o antibacteriano (5,6). Tienen dos características con relevancia clínica: 1) Su inducción por distintos tipos de estrés puede condicionar los niveles de un alérgeno determinado en productos comerciales, en función de las condiciones de cultivo, almacenamiento, etc. 2) muchas de estas proteínas (LTPs, inhibidores..) presentan una estructura compacta, estabilizada por muchos puentes disulfuro, que las hace resistentes a tratamientos térmicos y a la digestión por proteasas

digestivas, lo que determina que se encuentren como alérgenos inmunológicamente activos en alimentos procesados y al interactuar con el sistema inmunitario intestinal.

En la última década, un muy reducido grupo de estas proteínas han sido identificadas como alérgenos principales de alimentos o pólenes. Los dos casos mejor ilustrados corresponden posiblemente a la familia de proteínas relacionada con la patogénesis (PR10P), presente en pólenes de Fagales, en frutas (manzana) y en hortalizas (apio, zanahoria) (7,8), y a la familia de inhibidores de α -amilasas de cereales (9,10). La amplia distribución de estas familias de proteínas de defensa y el alto nivel de similitud de secuencias entre sus miembros, han sido esenciales para explicar las reacciones cruzadas entre pólenes y frutas en el primer caso, y la implicación de diferentes harinas en la alergia ocupacional conocida como "asma del panadero" en el segundo. Se ha visto que la identidad estructural de los alérgenos que tienen reactividad cruzada no ha de ser esencialmente absoluta, sino que será suficiente la existencia de cierta similitud molecular, en algunos casos mínima. Sin embargo, ha sido en el último año cuando empieza a sospecharse una estrecha relación entre proteínas de defensa y alérgenos vegetales como una posible característica general, que, de confirmarse, puede tener consecuencias futuras muy importantes tanto en el campo de la alergia como en las estrategias a utilizar en protección vegetal.

Datos iniciales, especialmente en frutas, han involucrado a tres nuevas familias de proteínas de defensa, ubicuas y bien caracterizadas (5) en reacciones alérgicas: Quitinasas de clase I con un dominio heveina N-terminal son los alérgenos principales de plátano, aguacate o castaña, tres de los principales alimentos asociados al síndrome "látex-frutas" (11,12) (figura 1), LTPs (lipid transfer proteins) han sido caracterizadas como las proteínas con mayor capacidad de ligar IgE en frutas de la familia Rosaceae (manzana, melocotón, albaricoque...) (Figura 2) en el área mediterránea (13,14) y las Taumatinas (osmotinas) que han sido también detectadas como alérgenos de cereza y otros frutos (13,15). Además, varias enzimas como peroxidasa, cistein-proteasas, glucanasas o esterasa, potencialmente implicadas en protección vegetal, también han sido identificadas como alérgenos en harinas y frutas (15,16,17). Vamos a comentar los datos de las más estudiadas:

1. Homólogos de Bet v1 (proteínas PR-10): En áreas de abedules y árboles del orden Fagales (centro y norte de Europa) un alto n°. de

pacientes polénicos tienen IgE contra el alérgeno principal del polen de abedul (Bet v 1). Entre ellos, más del 50% tiene síntomas al comer manzana y otros frutos de las Rosáceas, el apio, la zanahoria y las especias, por la presencia de homólogos de Bet v 1 en los mismos. Estos homólogos son proteínas lábiles, sensibles a tratamientos médicos y altamente degradables por las proteasas digestivas, por eso sólo suelen dar síndrome oral. A veces, en la soja, han causado anafilaxia. Se pueden manipular manzanas de forma transgénica con niveles de homólogos disminuidos.

2. Proteínas de transferencia de lípidos (LTP, proteínas PR-14): En áreas mediterráneas, sin fagales, la alergia a frutas rosáceas no está relacionada con la familia Bet v 1. Un 20% de pacientes presentan sensibilización a estos frutos sin polinosis asociada. Los alérgenos principales son LTPs, polipéptidos básicos de 9 KDa con alta similitud entre ellos (30-95% de identidad) y 4 puentes disulfuro. Su conformación es compacta y se acumulan fundamentalmente en los tejidos epidérmicos de hojas y frutos. lo que explica mayor alergenidad de la piel. esto sirve como mecanismo de defensa y síntesis de polímeros lipofílicos (cutina, suberina). Además del PRu p 3 del melocotón y la Mal d 3 de la manzana, se han descrito LTPs en una (Vit v 1), naranja (Cit s 3, 126), en hortalizas (Asp o 1 en espárrago, Lac s 1 en lechuga), frutos secos (Cor a 8 en la avellana, Cas s 8 en castaña), cereales (Zea m 14 en maíz y Tri a 14 en trigo.), látex (Hev b 12) y algunos pólenes: Art v 3 en la Artemisia vulgaris, Ole e 7 en el olivo, Par j 1 en la parietaria. Todas ellas son potentes alérgenos en alimentos porque tiene alta resistencia al calor y a ser degradadas por proteasas digestivas. por ello, mantienen su actividad en bebidas procesadas como zumos, vinos y cerveza. En 2º lugar se asocian con síntomas sistémicos graves provocando síntomas incluso en pacientes no polínicos, y en población mediterránea. Pueden sensibilizar por vía digestiva e inhalatoria. Mediante mutagénesis se podrían realizarse variantes hipoalergénicas.
3. Quitinazas y alérgenos con dominio heveína. Los alérgenos más importantes de látex son la proheveína (Heb b 6.02), una proteína antifúngica de 20 Kda. que se procesa generando la heveína (Heb b 6.02) que incluye la mayoría de epítomos de unión con la IgE. un 40-60% de alérgicos a látex presentan hipersensibilidad a aguacate, plátano, castaña y kiwi. Los alérgenos responsables de la

reactividad cruzada son quitinasas son clase I. También se han descrito quitinasas de clase IV como alérgenos principales de la uva y algunos pólenes. Estas enzimas con PM de 32 KDa tienen alta identidad con la heveína del látex. Son las quitinasas completas, y no sólo los dominios heveína, los responsables de la alergenicidad. La inactivación de algunas quitinasas de clase I por el calor explican por qué los frutos consumidos en fresco y no los cocinados son los más relacionados con el síndrome látex-frutas.

4. Taumatinas (proteínas PR-5): Son proteínas antifúngicas de 23 KDa con 8 puentes disulfuros, estructura estable y resistente a tratamientos térmicos. Se han identificado Mal d 2 en manzana, Pru av 2 en cereza, Act c 2 en kiwi, Cap a 1 en pimienta y en pólenes de arizónica y Juníperus. Se ha expresado Mal d 2 como recombinante en plantas transgénicas de *Nicotiana benthamiana*, usando vectores virales.
5. Proteasas y beta 1,3 glucanasas (proteínas PR-2): Están siendo estudiadas en la actualidad. La actinidina del Kiwi (At c 1) de 30 KDa, muy abundante en este fruto, la cucumisina del melón (Cuc c 1), serínproteasa de 66 KDa y sus alérgenos homólogos en calabaza y tomate. Son proteínas antifúngicas de 33-36 KDa y existen en el látex (Heb v 2) y en el polen de olivo (Ole e 9). También la ficina del trigo, papaína de la papaya y bromelina de la piña.
6. Otros alérgenos vegetales: Sólo se ha encontrado un miembro de la PR-1 asociadas a la alergia, el Cuc m 3 del melón, de 16 Kda, que tiene una secuencia similar al grupo 5 de venenos de insectos.
7. Inhibidores de cereales de alfa-amilasa heterólogos. Hemos dejado al final estas proteínas porque son las que más ha estudiado nuestro grupo y de las que tenemos más información:

Desde 1989, en colaboración con la ETS de Ingenieros Agrónomos de Madrid, trabajamos en la identificación y purificación de alérgenos en harinas de cereales y productos derivados. Nuestros resultados, sugieren que las proteínas principales de los cereales son proteínas de defensa de los mismos y además panalérgenos. Dada su ubicuidad pueden tener una gran importancia en los cuadros alérgicos.

Caracterización y purificación de alérgenos de cereales:

Los trabajadores cerealistas (agricultores, molineros, empaquetadores de piensos) y los que trabajan en el ambiente panadero y confitero están sometidos a multitud de estímulos antigénicos (18-20). En nuestra zona de Castilla, en la mayoría de los casos trabajan en pequeñas factorías familiares o en silos y graneros con pésimas condiciones de aireación. Aunque conocen la utilidad de las medidas de protección personal, no las suelen usar por las molestias que provocan en un ambiente donde han de soportar grandes temperaturas y esfuerzos. En el caso de los mejorantes como la α -amilasa se están utilizando cada vez más los preparados sólidos en vez de polvo, que provocan una menor dispersión de partículas. Pero en el caso de las harinas esto no es posible. Debido a la gran prevalencia de este tipo de asma en nuestra región (el 25% de los pacientes expuestos padecen asma profesional), venimos intentando desde hace años aislar, purificar y evaluar la alergenicidad de las diferentes proteínas de los cereales en la búsqueda de un posible control ambiental y terapéutico de esta enfermedad (21-34).

Debemos considerar que la harina es una mezcla compleja de alérgenos en la que entran a formar parte elementos vegetales: pólenes de cereales, proteínas del endospermo del grano, esporas y hongos, distintos aditivos como la α -amilasa (18) y alérgenos de artrópodos como parásitos del grano, cucarachas y ácaros (principalmente de almacenamiento) que son considerados a su vez potentes alérgenos (35,36). Recientemente, han sido descritos cuadros de asma por la ingesta de cereales contaminados por ácaros de almacenamiento (37) (figura 3). ¿Cómo identificar los alérgenos causantes de la clínica alérgica? ¿Qué alérgenos son importantes como inhalantes y cuales como trofoalérgenos?

Los granos de cereales incluyen el trigo, maíz, arroz, cebada, sorgo, avena, mijo y centeno. Todos estos granos, colectivamente, representan el 72% de las proteínas de la alimentación mundial.

El trigo, la cebada y el centeno son especies de gramíneas estrechamente relacionadas pertenecientes a la tribu Triticeae. En la composición de sus semillas intervienen diferentes clases de proteínas: las solubles en agua o albúminas, las globulinas, solubles en sal, las prolaminas, solubles en alcohol y agua y las insolubles gluteninas (17-20). Las proteínas solubles constituyen el 25% de las proteínas de las semillas y numerosos estudios han confirmado su importancia en las respuestas mediadas por IgE, tanto por su papel en la dermatitis atópica (19) como en la sensibilización inhalatoria (21-28). Esta última, conocida globalmente

como enfermedad del panadero, además de su gravedad y difícil tratamiento cuando el paciente no puede evitar su inhalación, es una enfermedad que ocasiona importantes problemas legales y económicos (27). Las técnicas electroforéticas para aislamiento de proteínas son superiores a otros métodos como la cromatografía porque tienen más resolución y son capaces de resolver la compleja composición proteica de la harina en orden a caracterizar sus posibles alérgenos (18). Posch y cols. (9) y Weiss y cols. (10), utilizando electroforesis bidimensional de alta resolución en combinación con análisis de proteínas detectaron alrededor de 700 proteínas solubles en trigo, de las cuales 70 detectaban IgE, sobre todo las localizadas en las áreas de 14-18, 27, 37, 55 y 70 Kda. Mediante secuenciación de aminoácidos encontraron homologías en proteasas inhibitoras de α -amilasa (14-18 Kda), acil-CoA oxidasa (26 Kda) y fructosa-bifosfato aldolasa (37 Kda) de trigo, maíz y cebada. Sin embargo, estos interesantes estudios no aclaran totalmente que proteínas pueden ser clínicamente relevantes. Por ello intentamos aislarlas para una vez purificadas y aisladas en extractos diagnósticos pudiéramos comprobar su reactividad "in vivo" mediante técnicas de diagnóstico alergológico (prueba cutánea y provocación) (tabla 5). También pusimos especial atención a la potencial relación entre las proteínas de defensa presentes en las semillas los posibles alérgenos que pudiéramos identificar. En este punto queremos aclarar que era la primera vez que se utilizaban alérgenos purificados "in vitro" de cereales para el diagnóstico alergológico "in vivo".

Para ello, comenzamos con la purificación "in vitro" de alérgenos. Primero utilizamos un pool de 35 sueros procedentes de pacientes con asma del panadero, con RAST clase 4 a harina de trigo y cebada, y aplicamos técnicas de cromatografía de filtración molecular, afinidad, intercambio iónico (HPLC y FPLC), electroforesis preparativa, digestiones enzimáticas parciales y aislamiento de péptidos, inmunodetección e inmunoinhibición. Nuestros primeros resultados nos permitieron constatar que los alérgenos más reactivos eran proteínas solubles en sal, de 12-15Kda, pertenecientes a una única familia que incluye varios inhibidores de α -amilasas heterólogos, con un alto grado de presencia en los cereales y con una potencial participación en los mecanismos de defensa de los mismos contra las plagas de almacén que los infestan (30). Así, el alérgeno mayor de la cebada era capaz de inhibir la α -amilasa del *Tenebrio molitor*, parásito habitual de este cereal (22).

Muchos miembros de esta familia inhibidora fueron reconocidos por la IgE específica de nuestros pacientes, sin embargo, tenían muy diferente capacidad alérgica.

Recientemente hemos demostrado que los glicanos complejos de ciertos invertebrados y plantas tienen epítomos similares (25). De esta forma los anticuerpos IgE de nuestros panaderos eran capaces de reconocer glicoproteínas de coleópteros, leguminosas, y curiosamente de veneno de abeja (figura 4). Esto podría explicar el curioso hallazgo de casos de anafilaxia tras la primera picadura de estos himenópteros, sin periodo previo de latencia o sensibilización. En el mismo contexto, la α -amilasa de *Aspergillus oryzae* Asp o 2, potente alérgeno de la harina, es también una glicoproteína. Otra glicoproteína del endospermo del grano, aislado, purificada y probada in vivo por nuestro grupo ha sido la peroxidasa (26), menos potente que la peroxidasa del rábano y capaz de reconocer IgE de asmáticos por sensibilización a polen de olivo, cuyo alérgeno principal Ole e 1 es también glicoproteico.

En resumen, estos resultados indican que ciertos azúcares unidos a proteínas de plantas e insectos, pero no de mamíferos, son responsables de su alérgenicidad. Es importante también recordar que los granos de polen interaccionan con las células alveolares a través de glicoproteínas de 7 Kda presentes en el surfactante. Así, los pólenes u otras partículas como microorganismos portadores de glicoproteínas pueden interaccionar con las células vía c1q receptor en presencia de surfactante (38).

Sin embargo, no podemos generalizar pensando que todas las proteínas con poder alérgico por vía inhalatoria son glicoproteínas solubles (39). Recientes estudios de Sandiford y cols. (28) han mostrado que las personas sensibilizadas a proteínas solubles de trigo son capaces de producir IgE específica también a las proteínas insolubles. Sus experiencias, con western blotting, han llevado a la conclusión que las gliadinas y gluteninas con similar peso molecular que los inhibidores enzimáticos endógenos son también alérgenos importantes (al parecer, por compartir epítomos interreactivos con estas proteínas solubles), por lo que podrían también producir asma. Estos resultados sugieren que el número de alérgenos involucrados en el desarrollo de hipersensibilidad a cereales es mayor que el que previamente se pensaba. De todas formas, las albúminas y globulinas del grano de cereal parecen ser las proteínas más importantes cuando se desencadenan reacciones de hipersensibilidad inmediata (18,21).

Diferentes investigadores han confirmado la presencia de IgE específica a albúminas y globulinas en el suero de niños con alergia alimentaria a cereales y con asma del panadero, pero no en los pacientes con celiaca (40). Sin embargo, mientras que la sensibilización inhalatoria a harina de cereales es una de las formas de alergia ocupacional más estudiada, existen pocos estudios sobre los alérgenos específicos responsables de reacciones alérgicas tras la ingesta de estas proteínas (37).

Las reacciones después de la ingestión suelen estar asociadas al ejercicio o a una dermatitis atópica (193, 201, 202). Las prolaminas y un péptido generado durante el proceso digestivo (203) son los alérgenos más importantes. Los inhibidores han sido implicados en alergia alimentaria en menor medida, sobre todo la subunidad WTAI-CM3 (201, 204). La v-5-gliadina es la responsable de la anafilaxia por ejercicio. En niños con alergia a la leche y dermatitis atópica la prevalencia de alergia a los cereales es del 73%. El más sensibilizante es la avena por vía tópica.

Se han identificado hasta 10 componentes agrupados en 4 subfamilias de inhibidores en el arroz. La prevalencia de alergia a la harina de arroz sólo es alta en orientales. Se ha descrito una LTP capaz de dar sintomatología por vía inhalada pero no parece ser responsable de alergia por ingesta. Las leguminas y globulinas "S" son importantes en la alergia a la harina de alforfón.

Hemos podido comprobar que pacientes con síntomas alérgicos tras la ingesta de Coca-Cola y Cola-Cao pueden estar sensibilizados a cereales, principalmente a proteínas de centeno en los casos de asma y a cebada en los de anafilaxia (41).

Tras la caracterización, aislamiento y purificación de los inhibidores de α -amilasa del trigo que originan la enfermedad del panadero, nuestro análisis del papel alergénico de proteínas de determinados alimentos (Coca-Cola, Cola-Cao y ciertos cafés solubles malteados) en alérgicos a cereales por vía digestiva nos ha llevado a mostrar su utilidad en el diagnóstico de alergia encubierta a cereales. Experimentos recientes utilizando sueros de pacientes con alergia a cereal con diferentes edades y vías de sensibilización (digestiva o inhalatoria) han concluido en que una misma proteína puede ser reactiva por ambas vías de sensibilización (42).

En resumen, creemos que el estudio de la alergenidad de las proteínas de cereales puede ser muy útil no sólo para los pacientes alérgicos a cereales. Es importante para los profesionales panaderos y pasteleros, ya que el uso de mejorantes dependerá de si la harina proviene

de trigo "germinado", o recolectado tras tormentas de verano, o de trigo parasitado, cuyo almidón ha sido deteriorado por las α -amilasas de los parásitos, para añadir α -amilasas fúngicas u otro tipo de mejorantes. Otros potenciales beneficiarios de estos hallazgos, además de los alergólogos son los bioquímicos, inmunólogos, biotecnólogos de plantas y agricultores. Se estima que 70.000 especies de parásitos causan unas pérdidas mundiales de 500 billones de dólares al año (43-45). Las especies transgénicas han resultado útiles en aumentar la producción agrícola y reducir el uso de pesticidas y fertilizantes, con la consiguiente disminución de sus efectos nocivos sobre la salud (tóxicos y esterilizantes). Sin embargo, ante esta manipulación genética las plantas están respondiendo con un aumento de proteínas de defensa cuyas repercusiones sanitarias están aún por descubrir. Así, la relación antes mencionada entre alérgenos vegetales y proteínas de defensa debe sustentarse con un extenso trabajo en los próximos años, pero los datos ya disponibles permiten vislumbrar sus aplicaciones:

1. La purificación y aislamiento óptimos de los panalérgenos principales de defensa para su utilización en test *in vivo* e *in vitro* puede ser de gran importancia en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.
2. El conocimiento de estas proteínas y su actividad biológica en el ser humano podrían ser base de la manipulación genética de las plantas para cultivos de especies menos alergénicas y también más resistentes a plagas.
3. La sensibilización cruzada de pacientes alérgicos a diferentes alimentos y/o pólenes, puede explicar el aumento de incidencia de fenómenos alérgicos. Por otra parte, se debe señalar en posible peligro clínico de plantas transgénicas que sobre expresen proteínas de defensa alergénicas (p.e. para obtener resistencias a hongos o parásitos). Este riesgo sería mínimo utilizando proteínas de defensa no alergénicas (en el caso del síndrome látex-frutas, expresando quitinasas de clase II, no alergénicas y sí antifúngicas).
4. La disminución de la alergenicidad de las plantas mediante manipulación genética podría lograr la síntesis de fármacos menos sensibilizantes, lo cual constituye una seria limitación de la biotecnología con plantas en la actualidad.

5. Estudios de localización "in situ" pueden indicar en que partes de un alimento (piel, pulpa, cubierta o endospermo de semillas), se acumula preferentemente un alérgeno.
6. La disponibilidad de clones y estructuras terciarias de algunas de las proteínas de defensa mencionadas (LTPs, quitinasas) o en nuestro caso, inhibidores de α -amilasas, puede facilitar tanto la obtención de alérgenos recombinantes, como su manipulación por mutagénesis dirigida para producir proteínas hipoalérgicas.
7. Por último, las propiedades alérgicas de las familias de proteínas de defensa deben considerarse en la obtención de plantas transgénicas utilizando los correspondientes genes encaminadas a obtener un aumento en la resistencia a determinadas plantas o patógenos. De no ser así podemos aumentar la prevalencia de esta importante patología.

11.2. Peculiaridades clínicas de la alergia a alimentos de origen vegetal

11.2.1. Alergia a las frutas

Las frutas frescas están implicadas en el 30% de los casos de alergia alimentaria. Es la causa más frecuente de alergia a partir de los 5 años. Puede estar modulado por el área geográfica (en Canarias donde es muy prevalente es superada por la alergia a crustáceos) y por los pólenes presentes en un área dada. Los alérgenos implicados pertenecen a las proteínas de defensa y profilinas. Son muy ubicuas y presentes en diversos tejidos vegetales (polen, hojas, tallo, raíces, semillas y frutos).

El SAO se obsesa a menudo en pacientes polínicos con sensibilización a alérgenos hábiles de frutas como los homólogos de Bet v1 y profilinas. Si no son polínicos pueden responder a LTPs, aunque éstas suelen ocasionar reacciones sistémicas, y se encuentran sobre todo en la piel.

11.2.2. Alergia a frutos secos

Es la primera causa de alergia en adultos y está aumentando. En los países anglosajones la primera causa es el cacahuete y en Europa la avellana. Se asocia a la sensibilización a frutas rosáceas. Puede aparecer tolerancia en un 9% de los afectos. Sus alérgenos son resistentes al calor y digestión. Son vicilinas, leguminas y albúminas. Se ha asociado la sensibilización polen de artemisa con avellana y parietaria con pistacho. Las semillas de calabaza utilizadas como cebo de pesca pueden causar

asma por inhalación. El anacardo puede dar eccema de contacto. Es frecuente el SAO y la anafilaxia.

11.2.3. Alergia a semillas

Se usan como alimento, condimento y fabricación de aceites y harinas. También en la industria cosmética y farmacéutica. Son frecuentes las reacciones a mostaza (más en franceses), sésamo (en Israel) y aumenta a lino, usado como laxante. Los alérgenos principales son albúminas que se denominan proteínas semejantes a la napina, albúmina del nabo. Pertenecen a la superfamilia de las prolaminas y son resistentes y estables. Los pacientes alérgicos a la mostaza lo están con frecuencia a otros alimentos de la familia brassicae. Hay relación entre la mostaza y los pólenes de artemisia y ambrosía. Pueden provocar SAO y anafilaxia.

11.2.4. Alergia a hortalizas

Las hortalizas son toda planta comestible que se cultiva en las huertas. Las verduras son las hortalizas de hojas verdes. Se puede comer el tallo (espárragos, apio, acelga, palmito), la raíz (zanahoria, remolacha, nabo chirivía, el rábano), las hojas como los berros, espinacas, bulbos, ajo, cebolla, puerro, chalota), tubérculos (patata, batata, yuca), fruta (tomate, berenjena, pimiento) y flores como el brécol, la alcachofa y la coliflor.

Hay asociaciones apio-artemisia-zanahoria y al látex como es el caso de la patata y tomate. Se han implicado homólogos de la Bet v 1 (PR-10) en la alergia al apio y zanahoria, LTP en la alergia al espárrago, lechuga y tomate y profilinas en la alergia a zanahoria apio, pimiento y tomate. El Api 5, un alérgeno glucosilado del apio se ha utilizado para demostrar que los determinantes hidrocarbonatos son capaces de producir activación de células efectoras. Todas suelen dar sintomatología inmediata con SAO (apio y zanahoria en pacientes alérgicos al polen de abedul). Si la sensibilización es al polen de ambrosía, dan anafilaxias.

11.2.5. Alergia a las legumbres

Pertenecen al orden botánico Fabales y las más consumidas son la lenteja, garbanzo, judía, guisante, soja cacahuete, almorta, haba y lupino. La sensibilización es más frecuente en países anglosajones. En USA un 0.5% de la población general es alérgica al cacahuete. En niños con dermatitis atópica hay alergia a la soja en el 4,4% de los casos. En España las legumbres son la quinta causa de alergia alimentaria.

Hay reacciones no alérgicas a las legumbres crudas, por que contienen tóxicos como filatos, taninos, saponinas y lecitinas, que desaparecen tras la cocción. La almorta causa latirismo. En pacientes con déficit de 6 fosfato deshidrogenasa se produce anemia hemolítica tras tomar habas.

La alergia por ingesta suele causar síntomas cutáneos, SAO, angioedema. Pueden causar asma por sus proteínas y por sus parásitos. Puede producirse una enterocolitis hemorrágica en lactantes alimentados con leche de soja.

12. ALÉRGENOS DE ORIGEN ANIMAL Y PECULIARIDADES CLÍNICAS

12.1. Alergenos de la leche

La leche de vaca contiene 30-35 g de proteína por litro, que se pueden dividir en caseínas (80%) y proteínas del suero (20%) Los que más frecuentemente inducen respuestas mediadas por IgE son la caseína (Bos d 8) y beta-lactoglobulina (BLG, Bos d5), no presente en la leche de mujer, seguidas de alfa-lactoalbúmina (ALA, Bos d4). El 75% de los pacientes sensibilizados a la leche lo están a más de un alergeno.

La BLG (figura 1) pertenece a una familia de proteínas altamente alergénicas, las lipocalinas, y es ligadora de retinol. Es termolábil, resistente a la hidrólisis ácida y a la digestión por proteasas lo que permite su absorción y detección por el sistema inmune. Puede sensibilizar a través de la leche materna. La ALA es una proteína monomérica con 4 puentes disulfuro con unión de alta afinidad por el calcio, es un regulador enzimático en la síntesis de lactosa. Las caseínas (4) son termoestables cuya sensibilización da lugar a persistencia de la respuesta alérgica. En estos niños es posible las reacciones al comer carne de ternera poco hecha, pues son sensibles a la seroalbúmina bovina (BSA, Bos d6), que es termolábil. Las leches de cabra, oveja y yegua tienen reactividad cruzada con la de vaca son similitud > 80%.

12.2. Peculiaridades clínicas de la alergia a leche de vaca

La leche de mujer es el alimento específico del lactante. La leche de vaca tiene una composición proteica diferente: 80% de caseína y 20% de proteínas séricas frente a un 40% de caseína y 60% de séricas en la leche de mujer. Además, la leche de vaca contiene β -lactoglobulina (BLG) que está ausente en la de mujer y por eso es causa frecuente de reacciones

alérgicas. Las fórmulas adaptadas aumentan las proteínas séricas al 60% y disminuyen las caseínas al 40%. Por ello, la BLG está sobrerrepresentada en las fórmulas infantiles y esto causa problemas de tolerancia inmunológica.

El 15% de los lactantes tienen síntomas sugestivos de alergia a la leche, pero la prevalencia real es del 2-3% de lactantes. Es excepcional en adultos. Los factores de riesgo son la atopia familiar y la administración intermitente de PLV durante la lactancia natural en las primeras semanas. En el calostro materno hay inmunomoduladores como el TGF- β 1, que puede estar disminuido en madres de niños con alergia a PLV. Los síntomas de la alergia mediada por IgE pueden aparecer en la primera toma. Pueden ser leves, cutáneas hasta la anafilaxia. A veces sólo hay irritabilidad y rechazo de las tomas. Si la alergia persiste a los 4 años, los síntomas son más graves. La aparición de tolerancia se relaciona con un descenso de IgE específica a BLG y caseína. Ocurre en el 60% de los niños a los 2 años.

La alergia no mediada por IgE se basa en clínica compatible y se apoya en datos endoscópicos y anatomopatológicos.

La Colitis hemorrágica, proctocolitis, colitis alérgica o eosinofilia o proctitis benigna: Aparece en el 1º año de vida, en el primer semestre. Son niños con buen estado general con heces mezcladas con sangre roja. No causa anemia. El cuadro remite espontáneamente a los 12 meses. No se asocia con IgE elevada.

La enterocolitis por leche de vaca causa vómitos a la hora de la toma, afectación del estado general, quejido, distensión abdominal, hipotensión y aspecto séptico. No hay IgE específica. La anatomía patológica es inespecífica con atrofia de vellosidades y descenso de TGFB1 en las biopsias de mucosa duodenal.

La esofagitis y gastroenteritis eosinofílica ocurre en cualquier edad, están aumentando mucho y afecta con un infiltrado eosinófilo al esófago, estómago e intestino delgado. Causa reflujo, vómitos, abdominalgia atragantamiento. El diagnóstico lo da la mejoría tras dieta de exclusión.

El cólico del lactante aparece en el primer trimestre de vida y causa llanto inexplicable y meteorismo. Son patológicos si persisten más de 3 h/día más de 3 d/semana durante más de 3 semanas, mejoran con hidrolizados de leche.

El síndrome de Heiner cursa con hemosiderosis pulmonar primaria, tos, infiltrados, anemia, pérdida ponderal y presencia en suero de precipitinas frente a PLV.

12.3. Alérgenos del huevo

La clara de huevo es una solución proteica compuesta de un 9-11% de proteína y un 87-89% de agua. Su aspecto gelatinoso se debe a la ovomucina, una proteína con un 30% de carbohidratos. La yema tiene un 50% de agua, un 34% de lípidos y 16% de proteínas (lipovitelinas, fosvitina y lipoproteínas de baja densidad.) La clara es más alergénica que la yema. El alérgeno más importante es el ovomucoide (Gal d1) seguido de la ovoalbúmina (OVA, Gal d 2) y la conalbúmina (Gal d 3). La Ova es la más abundante en la clara. El ovomucoide es un inhibidor de proteasas y es marcador de la persistencia clínica de alergia. El principal alérgeno de la yema es la α -livetina o albúmina (Gal d 5) implicada en el **síndrome ave-huevo**. Consiste en la asociación de alergia al huevo y la aparición de síntomas respiratorios tras inhalación de antígenos de aves. Este síndrome afecta principalmente a adultos, al contrario que la monosensibilización a huevo que afecta fundamentalmente a niños. El alérgeno responsable es la livetina de la yema de huevo, homóloga de la albúmina sérica de pollo. Es preciso en personas con gran respuesta alérgica a proteínas de huevo, avisar de posibles fuentes ocultas: caramelos, sopas. Incluso hemos podido encontrar proteínas de huevo en edificios históricos y pinturas, que pueden ser aerosolizadas durante su restauración y limpieza (49).

12.4. Peculiaridades clínicas de la alergia al huevo

Los síntomas típicos por ingesta o contacto con huevo son fundamentalmente cutáneos (98%). Hay síntomas digestivos en un 60% y respiratorios en un 40%. Un 36% de los pacientes que consultan por alergia a leche de vaca tienen sensibilización a huevo sin haber sufrido aún clínica y se debe hacer provocación. El tiempo de reacción suele ser inferior a una hora. La evolución natural es a la tolerancia a los 30 meses de la primera reacción. Existe reactividad cruzada entre todas las carnes de aves. Se ha descrito intoxicación por ingesta de carne de codorniz por que toman semillas de cicuta.

12.5. Reactividad cruzada entre pescados

El pescado que más se ha investigado es el bacalao cuyo alérgeno mayor es parvalbúmina, que resiste a la cocción y digestión. La parvalbúmina es responsable de la reactividad cruzada entre diversas especies de peces y puede ser considerada un panalérgeno (47). De todas formas, los pacientes no presentan síntomas con todo tipo de pescado. Los más frecuentes causantes de hipersensibilidad son los gádidos (bacalao y afines), merlúcidos (merluza y pescadilla) y peces planos: Lenguadina gallo y Lenguado.

12.6. Alérgenos del pescado

Los alérgenos mayoritarios del pescado son parvalbúminas, proteínas musculares El Gad c1 del bacalao (*Gadus callarias*) es termoestable y resistente a la proteólisis y puede ser vehiculizada en vapores produciendo síntomas digestivos y respiratorios. Aunque existe reactividad cruzada, la alergenicidad puede variar de unas especies a otras El atún, la caballa y el emperador tienen menor alergenicidad. Existen parvalbúminas en anfibios. La proteína recombinante de la carpa (rCyp c 1) contienen la mayoría de los epítomos del bacalao, atún y salmón, y puede ser útil con fines diagnósticos. Se han descrito reacciones selectivas a una sola especie de pescado por lo que puede haber alérgenos específicos de especie.

12.7. Peculiaridades clínicas de la alergia a pescados

La clínica puede aparecer en los dos primeros años de vida. Los antígenos pueden pasar por la leche materna. En adultos la favorece la exposición laboral. Lo más frecuente es el angioedema y urticaria seguido de síntomas digestivos y respiratorios. EL ambiente con pescado puede causar asma. A veces se une a la ingesta de alcohol, AINES o ejercicio. Hay alérgicos a pescado que podrían tolerar atún de lata.

La enterocolitis por pescado cursa con vómitos e hipotensión, sin demostración de IgE. Es muy rara la enteropatía por proteínas. Y se diagnostica por biopsia yeyunal. Hay que diferenciar estos cuadros de las ictiosarcotoxemias por toxinas producidas microbios o algas que contaminan el pescado (ciguatoxinas y clupeotoxinas) o por toxinas endógenas del pescado como la tetrodotoxina y la ciclostomotoxinas. Las reacciones más frecuentes son la escombroidosis por pescado con alto contenido en histamina (atún y caballa) y la ciguatera por pescado contaminado por la toxina fotosintética del dinoflagelado *Gambierdicus*

toxicus que es neurotóxica y produce síntomas neurológicos náuseas y diarreas a las 5 horas de la ingesta. El que más lo causa es la barracuda seguido del pargo, mero, corvina y pescados tropicales. El fugismo se debe a la neurotoxina del pez globo.

12.8. Alérgenos de mariscos y moluscos

La alergia a mariscos es más frecuente entre los adultos que en la población infantil. La gamba es el mejor estudiado. Su alérgeno mayoritario es una tropomiosina muscular termoestable (Pen a 1), que constituye el 20% de las proteínas solubles de la gamba, muy abundante en el líquido de cocción de estos mariscos. Puede ser vehiculizada en los vapores de cocción y causar síntomas por inhalación.

Sólo son alergénicas las tropomiosinas de los invertebrados. Se han identificado en langosta, bogavante, cangrejo, en moluscos (ostra, caracol, mejillón, oreja de mar, calamares), ácaros y cucarachas (Per a 7, Bla g) y es un panalergeno.

Se ha identificado un alérgeno minoritario en la gamba de 40 KDa con actividad arginina (pen m2).

12.9. Particularidades clínicas de la alergia a mariscos

Suele comenzar la 1ª o 2ª década de la vida. En ocasiones es necesaria la suma de ejercicio, AINES o alcohol. Los síntomas cutáneos son los más frecuentes. La persistencia de la enfermedad es larga. Se deben de diferenciar las intoxicaciones por los dinoflagelados en moluscos recolectados durante mareas rojas y otros parásitos de los moluscos.

12.10. Alergia a ácaros y mariscos

Desde hace años se ha descrito la asociación clínica entre alergia a ácaros, mariscos (crustáceos y moluscos), cefalópodos y otros artrópodos como insectos ⁽⁴⁶⁾. Una vez aislados u caracterizados los alérgenos mayores de varias especies de gambas se observó que contenían como residuos aminoácidos predominantes glutamato/glutamina y aspartato/asparagina. Comparando estos alérgenos con la tropomiosina de *Drosophila melanogaster* se observó un 86% de homología y se confirmó que los alérgenos mayores de la gamba eran de hecho tropomiosina que tiene diferentes grados de homología con las tropomiosinas de cucaracha,

ácaros crustáceos, moluscos y calamar (46). La tropomiosina de ácaros, Der p 10, tiene una homología del 75% con la de otros artrópodos, más de 65% con la de oros invertebrados y sólo el 60% con la de mamíferos. Un 5.6% de los pacientes alérgicos a ácaros tienen IgE específica para Der p10 y tropomiosina de la gamba. La tropomiosina de los ácaros es un alérgeno menor, por lo que sólo los alérgicos a ácaros que tengan IgE específica para tropomiosina serían alérgicos a gamba. La tropomiosina es el alérgeno responsable de la reactividad cruzada entre ácaros, gamba, crustáceos (cangrejos de mar y de río), moluscos (ostras, vieiras...) e insectos (cucarachas, chironómidos y otros mosquitos) (47). En pacientes alérgicos a ácaros se han descrito cuadros de anafilaxia o asma tras la ingesta de caracoles, no causada por la tropomiosina. También se ha descrito reactividad cruzada con la larva de *Anisakis simplex*, la cucaracha y la gamba en poblaciones infantiles sin parasitación por el nematodo por lo que se ha especulado que podría ser debida a la tropomiosina. Pacientes muy sensibles a ácaros pueden tener síntomas si comen alimentos con alto grado de contaminación por los mismos. Hemos podido encontrar ácaros contaminantes del jamón, chorizo, queso ajos y pimentón (48).

12.11. *Anisakis* y reactividad cruzada

El *Anisakis simplex*, Nematodo parásito de grandes peces y mamíferos marinos, posee un alérgeno de 45 Kda que se une a la IgE de todos los pacientes alérgicos a *Anisakis* y parece ser el alérgeno principal. Existe reactividad cruzada entre *Anisakis* y otros parásitos como *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis* y *Echinococcus granulosus*. También se ha relacionado con cucaracha y quironómidos, pero la reactividad cruzada es parcial. Recientemente hemos podido demostrar reactividad cruzada del *Anisakis* con parásitos del grano: *Ephestia* y *Eurygaster* (50). Por otro lado, hemos podido demostrar casos de asma debido a la inhalación de piensos de pescado contaminados con *Anisakis* y pacientes alérgico a *Anisakis* que sufrieron síntomas al comer pollo cebado con estos piensos (51).

12.12. Alérgenos de las carnes

La alergia a las carnes es poco frecuente y la mejor estudiada es la alergia a la carne de ternera. Los principales son la BSA (Bos d 6) y la gammaglobulina bovina (es la IgG Bos d 7), presentes también en la leche de vaca. Son termolábiles, y los pacientes pueden tolerar la carne muy bien

cocinada. El 13% de alérgicos a la leche tienen sensibilización a la ternera. Otros alérgenos son la actina, la mioglobina, termorresistentes e implicados en los casos de pacientes adultos que no toleran la carne muy hecha. Las tropomiosinas de la carne de aves y mamíferos no son alergénicas. Hay reactividad cruzada entre las albúminas séricas y las gammaglobulinas de diferentes especies animales. También es posible la sensibilización inhalatoria o cutánea al estar presentes en epitelios, descamaciones, saliva, orina y otros fluidos de animales, y aparecer reacciones tras tomar carne poco cocinada. Síndrome gato-cerdo, semen-perro.

Otros alérgenos de las carnes son las gelatinas que pueden dar anafilaxias por estar contenidas en vacunas víricas: la gelatina bovina se usa como estabilizador. Puede haber reacciones a la papaína utilizada como ablandador. También puede haber reacción a carnes de animales tratados con Penicilinas en personas sensibilizadas.

No hay que olvidar que existe alergia a las carnes no mediada por IgE que causan síntomas de vómitos, diarrea, retraso estatural acidosis y choque. Parece estar involucrado el factor de necrosis tumoral.

12.13. Síndrome gato-carne de cerdo

El 35% de los pacientes sensibilizados a epitelio de gato están también sensibilizados a seroalbúmina del animal y reconocen las albúminas séricas de otros mamíferos como gato, pollo, ratón, cordero, conejo y rata. Algunos pacientes sensibilizados a este alérgeno tienen síntomas al consumir carne de cerdo (46). Se han encontrado pacientes con gastroenteritis eosinofílica por carne de cerdo, vaca y cordero. Pueden causar también dermatitis proteínica. La carne de cordero es la menos alergénica, pero se han descrito casos de anafilaxia por su sangre. Existe además reactividad cruzada parcial entre caballo y hámster.

13. OTROS POSIBLES PANALERGENOS DE ORIGEN ANIMAL

En el reino animal existen enzimas como las hidrolasas, fosfolipasas, lisozimas, amilasas, hialuronidasas, cisteín proteasas y serín proteasas que han sido descritas como alérgenos mayores en himenópteros, ácaros y huevo. Algunas de estas moléculas tienen capacidad para alterar la cohesión de la barrera epitelial o inactivar moléculas de protección natural (16).

Del mismo concepto de reactividad cruzada se desprende que ésta será posible cuando el alérgeno posea una secuencia de aminoácidos muy parecida en diferentes fuentes alérgicas en que se encuentre. Esta similitud puede aparecer entre proteínas que ejercen la misma función biológica: Hemos visto como todos los alérgenos con posibilidad de ser pan alérgenos y producir reactividad cruzada son en realidad moléculas con una función necesaria para la vida: así las profilinas en el síndrome polen-frutas son enzimas necesarias para la fertilización, las quitinasas de clase I responsables del síndrome látex-frutas y los inhibidores de amilasas de cereales son proteínas de defensa, la tropomiosina de mariscos, moluscos y otros artrópodos son proteínas necesarias para la movilidad muscular... Ello se traduce en el hecho de que la molécula panalérgica debe poseer una estructura sumamente conservada a lo largo de las diversas especies, por lo que si la proteína es alérgica, la reactividad cruzada debida a ella será altamente probable.

La red de panalérgenos es aún muy poco conocida. La existencia de un perfil característico de sensibilización a ciertos panalérgenos en cada paciente, con la posibilidad de predecir de algún modo su mapa de sensibilizaciones futuras, puede ser una hipótesis con visos de realidad, conforme avancen nuevos conocimientos.

14. ALERGENOS OCULTOS Y TRAZABILIDAD DE ALÉRGENOS POR LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

En EEUU hay 200 muertes anuales por alérgenos ocultos. La sensibilización puede producirse por ingesta, inhalación y contacto con el alimento y no se puede prevenir al estar el alérgeno enmascarado en distintos alimentos procesados.

Etiquetado de potenciales fuentes alérgicas. La mayoría de reacciones se provocarán por 8 grupos de alimentos; leche, huevo, pescado y marisco, legumbres, frutos secos harinas y frutas. Sus alérgenos se encuentran en la industria alimentaria y en otras como la cosmética. Anteriormente, el huevo era referido como lobulina, lecitina, coagulante, vitelina, livetina, lo que hacía muy difícil su evitación. Actualmente se exige el listado claro (huevo), actualizado, con limitaciones en cuanto a la flexibilidad del etiquetado y las excepciones.

Los umbrales de contenido de sustancias potencialmente alérgicas son muy delicados de precisar. A esto se une que en las industrias se elaboran múltiples productos y puede existir riesgo de contaminación

(chocolate con frutos secos). Las metodologías analíticas en desarrollo se basan en inmunoensayos específicos o técnicas de PCR y deben ser capaces de detectar cantidades de 1 mg/kg.

14.1. Efecto de la tecnología alimentaria en la alergenicidad de los alimentos

Los alérgenos se definen por su capacidad de unir IgE e inducir la reacción alérgica y deben presentar epítomos IgE, definidos como un conjunto de aminoácidos próximos espacialmente. Si los aa van continuos se llamará epítomo secuencias y si no son consecutivos y solo entran en contacto por el plegamiento serán conformacionales, más hábiles. El procesado de alimentos puede dar origen a nuevos epítomos que no estaban presentes en el alimento nativo.

14.2. Composición alérgica y perfiles de sensibilización

Cada alimento puede contener varios alérgenos (PR-10, albúminas, LTPs.) y dar un perfil clínico diferenciado. Cada paciente puede presentar un perfil de reconocimiento único tanto en diversidad de antígenos reconocidos, nivel de IgE específica, afinidad de la interacción y manifestación clínica. Por ello es necesario mejorar los métodos para saber el perfil molecular reconocido por cada paciente. Dependiendo del área geográfica puede variar el perfil de reconocimiento de alérgenos para un mismo alimento.

14.3. Estabilidad frente a tratamientos térmicos y enzimas hidrolíticas de los alérgenos de los alimentos

El calentamiento por vía húmeda produce desnaturalización, agregación y precipitación de la mayor parte de sus componentes proteicos. Los alérgenos hábiles con epítomos conformacionales serán los más afectados. Las albúminas de origen animal, las profilinas, las proteínas homólogas de Beta v1, la β -lactoglobulina de la leche y las quitinasas de frutas perderán casi toda su alergenicidad durante la cocción- Por el contrario, otros alérgenos se mantienen intactos y hasta aumentan su alergenicidad (LTPs de vegetales, vicilinas de las legumbres, albúminas 2S de las semillas, parvalbúminas de pescados y tropomiosinas de los

mariscos). Al cocer algunas leguminosas aparecen nuevas estructuras alergénicas.

El tratamiento por calor seco se produce tanto reacciones de Maillard o conjugación de grupos carbonilo de azúcares con grupos amino de las proteínas como la oxidación de los polifenoles. Esto produce una reducción de la alergenicidad, pero pueden aparecer fragmentos de proteína de reserva.

14.4. Modificaciones en los niveles y estructura de los alérgenos por procesos de la industria agroalimentaria

Muchos alimentos frescos de origen vegetal son tratados con hormonas, como etileno, para inducir su maduración. Este tipo de tratamientos causa aumento de determinados alérgenos como quitinasas. La fermentación reduce la alergenicidad de los productos lácteos. Las LTPs del vino y la proteína Z de la cerveza resisten la fermentación alcohólica. La digestión enzimática o la hidrólisis química se utiliza con la soja, harinas de pescado, caseínas y en general reducen la alergenicidad.

14.5. Alimentos transgénicos y alergia

La selección de especies vegetales mejoradas conlleva un aumento de su expresión de proteínas de defensa. Las técnicas de ingeniería genética pretenden expresar o silenciar ciertos genes para obtener especies más rentables. En la soja transgénica se introdujo un gen que codifica la expresión de la proteína 2S de la nuez de Brasil, lo que mejoraba el contenido en metionina de la soja, pero aumentaba su alergenicidad. Actualmente hay un protocolo para la evaluación de la OMS de nuevos alimentos transgénicos basado en estudios alergológicos in vivo e in vitro. Las técnicas de ingeniería genética pueden utilizarse también para silenciar, alterar o eliminar genes que expresen alérgenos produciendo variedades hipoalergénicas. Se ha realizado con la manzana con bajo contenido en Mal d 1 utilizando un ARN anti-sentido.

15. PREVENCIÓN DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

Las medidas de prevención de la alergia alimentaria pueden enfocarse de dos maneras: 1. Prevención pasiva: Evitar los epítomos sensibilizantes. 2. Prevención activa: Inducción de tolerancia oral.

Estas medidas están actualmente dirigidas hacia la prevención pasiva, recomendando la lactancia materna durante el mayor tiempo posible y retrasando la introducción de alimentos alergénicos. La atención se ha dirigido sobre todo a la leche de vaca, por su frecuencia, por ser el primer alimento extraño a su especie que ingiere el lactante y porque se han desarrollado fórmulas especiales que promueven y promocionan la realización de múltiples estudios. Evitar los alimentos más alergénicos como el huevo la leche y el pescado en la madre durante el embarazo y en el lactante durante el primer año de vida no ha demostrado tener utilidad y no previene el desarrollo de otras enfermedades alérgicas en los años siguientes. Lo mejor sería las medidas de prevención activa dirigidas a lograr la tolerancia oral. La respuesta IgE se produciría cuando la cantidad de antígeno absorbido fuera menor que el umbral requerido para la supresión y la tolerancia. Este umbral, genéticamente determinado es muy bajo en sujetos normales, pero más alta en los atópicos, "altos respondedores de IgE" (79). Estudios experimentales demuestran que en el recién nacido se produce una inducción de anticuerpos IgE en una primera exposición a pequeñas cantidades de alérgeno y en una segunda exposición, en los bajo-respondedores se induce tolerancia mientras que en los alto-respondedores se produce un aumento de la producción de IgE (80). La administración intermitente y a bajas dosis de un alimento favorecerá la sensibilización, mientras que a grandes dosis la tolerancia. Según algunos autores (81), se podría bloquear la respuesta alérgica a leche de vaca en el recién nacido atópico administrándosela en una importante cantidad antes de iniciar la lactancia materna. La tolerancia natural a alérgenos alimentarios se establecerá si la edad y la introducción es óptima, dependiendo de la cantidad y frecuencia de las tomas. La experiencia indica que en los lactantes que reciben lactancia artificial con una fórmula adaptada de leche de vaca desde el nacimiento es excepcional la aparición de alergia a la leche de vaca.

La lactancia materna es el alimento ideal del lactante, pero en el caso de que se alterne con exposiciones infrecuentes a pequeñas cantidades de leche de vaca se puede incrementar el riesgo de alergia a estas proteínas vacunas. Este patrón de sensibilización es diferente en la enteropatía por leche de vaca, que no es mediada por IgE, y que se asocia a la exposición de grandes cantidades de leche de vaca (82).

La existencia de proteínas de leche de vaca en la leche materna no es suficiente para sensibilizar al lactante. La leche materna tiene factores protectores de la alergia que están disminuidos en la madre atópica. Está

última tiene más eosinófilos, menos IgE, menos macrófagos, menos TNF-alfa, menos ácidos grasos omega 6, mayores niveles de IL-4, IL-3, IL-8 e IL-10 y sus linfocitos estimulados producen más cantidad de IgE que los de la leche de madres no atópicas. Sin embargo, al no ser posible saber con seguridad si el niño va a ser atópico de todas las maneras los lactantes deben ser alimentados con lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de vida.

En los años 80 se introdujeron fórmulas parcialmente hidrolizadas para los lactantes de alto riesgo de atopia cuando no era posible la lactancia materna, pero no tuvieron un papel preventivo por lo que se propuso utilizar solamente hidrolizados extensivos. Sin embargo, éstos sólo lograban posponer los síntomas alérgicos. Posteriores estudios han demostrado que los hidrolizados parciales de PLV que contienen péptidos de PLV de pequeño y mediano tamaños son capaces de inducir tolerancia, lo que no pueden conseguir los hidrolizados extensivos por su baja inmunogenicidad.

16. TRATAMIENTO DE LA ALERGI A ALIMENTARIA

Las opciones actuales para el tratamiento de la alergia alimentaria se basan en la evitación del alérgeno y esperar que con el tiempo se establezca su tolerancia. En la evolución natural de la alergia alimentaria, al periodo de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta conseguir la tolerancia total con la desaparición de anticuerpos IgE específicos (Tabla 6). No todos los alérgicos a alimentos alcanzan la tolerancia, en algunos casos tiende a persistir durante años y cuanto más tiempo se mantiene la sensibilización sintomática, es menor la probabilidad de que se resuelva, siendo un índice de mal pronóstico en la alergia a PLV la persistencia de la reactividad clínica a los 5 años de edad (Tabla 7). Algunos autores han realizado pautas de desensibilización oral con alimentos, igual que se hace con los medicamentos (83) con muy buenos resultados. Hay pautas rápidas de 5 días. Recientemente se han obtenido por hidrólisis enzimática de la β -lactoglobulina unos péptidos con capacidad tolerógena y baja inmunogenicidad. Estos hallazgos abren la posibilidad de utilizar en el futuro fórmulas hipoalérgicas enriquecidas con péptidos tolerógenos en la prevención y tratamiento de la alergia a alimentos.

17. PREGUNTAS MÁS FRECUENTES SOBRE ALERGIA ALIMENTARIA Y SUS RESPUESTAS

1. ¿Qué diferencia hay entre la alergia a la leche y la intolerancia a la lactosa?

La leche puede producir multitud de cuadros clínicos digestivos diferentes en niños, entre los cuales destacan por su frecuencia 3:

1. La intolerancia a la lactosa: Se debe a una deficiencia en la metabolización de la lactosa, bien de forma congénita (heredable) o más frecuentemente adquirida como consecuencia de procesos infecciosos que afectan a la mucosa intestinal. Produce dolor abdominal, diarreas muy ácidas que irritan las nalgas del bebé, mala ganancia de peso... En la gran mayoría de los casos suele pasarse en unas semanas o a lo sumo meses.
2. La alergia a las proteínas de la leche de vaca: Se trata de un proceso inmunológico mediante el cual el organismo del niño reacciona contra las proteínas vacunas entre las que se incluyen la caseína, la beta-lactoglobulina y la alfa-lactoalbúmina. Suele producir náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y síntomas cutáneos generalmente en las dos horas siguientes a la toma de lácteos. No obstante, en cuadros muy severos pueden llegar a aparecer síntomas respiratorios o vasculares que ponen en peligro la vida del paciente. Suele tener buen pronóstico y desaparecer en el 80% de los casos en un periodo medio de tiempo de 3 años.
3. La intolerancia a las proteínas de la leche de vaca: Es un cuadro de origen desconocido, aunque se cree que también es de tipo inmunológico. Suele producir molestias inespecíficas digestivas: inapetencia, heces blandas, náuseas, a veces diarrea. Suele tener también muy buen pronóstico y desaparecer en 1-2 años.

2. ¿Cuándo se puede "probar" de dar leche a un niño que tenía alergia a proteínas de la leche?

Esto se realiza una vez que los análisis (tanto pruebas cutáneas como analítica sanguínea) se han negativizado. Por eso es fundamental que un niño alérgico a la leche siga revisiones regulares por parte de un alergólogo, En todos los casos, la prueba controlada de tolerancia (administrar leche en cantidades conocidas) siempre debe hacerse en un entorno hospitalario, nunca se debe de realizar en el domicilio del paciente por la posibilidad de que se presentes reacciones adversas.

3. Mi hija es alérgica a las proteínas de la leche de vaca ¿qué tipo de leche puedo darle?

En pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca se pueden utilizar básicamente 3 tipo de fórmulas lácteas: Las altamente hidrolizadas, las fórmulas a base de soja y las fórmulas esenciales. Las dos primeras son las más empleadas. La esenciales sólo se usan en caso de un fracaso con las dos anteriores.

- a. Realmente, las fórmulas altamente hidrolizadas son bien toleradas por el 99% de los niños, pero aquellos que son muy sensibles pueden llegar a tener problemas con ellas, a veces incluso graves, pues al fin y al cabo son proteínas vacunas, aunque de menor tamaño que las originales. Además, tienen el problema añadido de un mal sabor por lo que a veces suelen ser rechazadas, al menos inicialmente, por los lactantes
- b. Las fórmulas de soja no tienen riesgo de reacciones cruzadas (entre las proteínas vacunas y la soja), poseen mejor sabor, pero algunos especialistas en nutrición dicen que, al contener ciertas hormonas vegetales, pueden afectar el desarrollo del niño.
- c. Por último, las fórmulas esenciales al contener sólo aminoácidos nunca producen problemas alérgicos. Sin embargo, son productos caros, de muy mal sabor y que pueden conllevar problemas nutricionales a largo plazo.
- d. Sea cual sea su caso, tenga en cuenta que las proteínas de la leche de vaca se encuentran ampliamente extendidas en la actualidad y pueden hallarse como ingredientes enmascarados en muchos productos alimentarios. Los epígrafes proteínas lácteas, proteínas de origen animal, caseinatos, etc. Pueden indicar la presencia de proteínas lácteas

4. Mi hijo es alérgico al huevo ¿se curará?

La alergia al huevo es la segunda causa de alergia alimentaria más frecuente tras la alergia a la leche de vaca y la primera en niños con dermatitis atópica. A pesar de ello su pronóstico suele ser bueno desapareciendo en más de la mitad de los casos en un periodo medio de tiempo de 5 años. Lo más importante para conseguir que el problema desaparezca es llevar a cabo una dieta exenta de proteínas de huevo lo más estricta posible porque pequeñas cantidades inadvertidas de éste pueden no producir síntomas al niño, pero si mantenerle su sensibilización. Es por

ello fundamental que acuda a un alergólogo que no sólo diagnostique con certeza los problemas, sino que haga un adecuado seguimiento con pruebas cutáneas sanguíneas que determinen la evolución del proceso.

5. La alergia al huevo ¿Qué síntomas produce? Si afecta a un adulto ¿puede curarse?

La alergia al huevo puede producir síntomas muy variables, por ejemplo, en la piel (urticaria, eccema), en el aparato digestivo (dolor abdominal, vómitos.) en el aparato respiratorio (ahogo, tos, ruidos torácicos) y en los casos más graves en el aparato circulatorio (hipotensión y shock).

El pronóstico es bueno en niños desapareciendo en más de la mitad de los casos en un periodo de tiempo de unos 5 años, sin embargo, se considera que si el proceso persiste más allá de los 9 años de vida las probabilidades de desaparecer son muy escasas por lo que en adultos suele ser casi siempre para toda la vida.

6. Mi hijo es alérgico al huevo ¿puede comer carne de pollo?

En la mayoría de los casos sí pues los alérgenos principales de la alergia al huevo no están contenidos en la carne de aves, Es excepcional que esto ocurra salvo en los casos del llamado síndrome Ave-Huevo-Plumas que ocurre más bien en personas adultas que tienen contacto frecuente con aves, las cuales se sensibilizan primariamente a plumas en forma de síntomas respiratorios y posteriormente, como comparten alérgenos con la carne y el huevo. Pueden tener síntomas digestivos al comer alguno de estos productos. Pero, en general, tener alergia al huevo no significa que no se pueda comer pollo.

B. ALERGIA A DROGAS

1. EPIDEMIOLOGIA DE LA ALERGIA A FÁRMACOS

La incidencia de reacciones alérgicas a fármacos en la población general y pediátrica está subestimada.

La definición de una reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier respuesta no deseada e inesperada que tiene lugar con una dosis apropiada de un fármaco administrada para conseguir un beneficio terapéutico, diagnóstico o profiláctico. La incidencia real de las reacciones

adversas a medicamentos no se conoce porque aún no hay medios de monitorización y documentación en la mayoría de los centros sanitarios. Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos son responsables de una morbi-mortalidad y costos extraordinarios, pero están subestimadas. El último metaanálisis de 33 publicaciones seleccionadas en pacientes hospitalarios destaca una frecuencia de reacciones adversas a fármacos en un 15,1-30% de los pacientes hospitalarios, graves el 6,7% y de estas reacciones adversas no son previsibles el 23,8% entre las cuales se encuentran las alérgicas (1). Las reacciones alérgicas son responsables del 6-10% de todas las RAM. En los niños hospitalizados, según un metaanálisis de Impicciatore del 2001 la incidencia fue de 9,53%, de las que el 12% fueron graves (1).

Sin embargo, la incidencia en la población general es mal conocida, pues no se mandan informes de los pacientes ambulatorios, y muchos síntomas se solapan con los de la enfermedad de base. Muchos fármacos son aprobados con un muestreo limitado de pacientes y hay que esperar años hasta saber si causan RAM en la población general.

En Alergológica 2005, sobre los pacientes que acuden a consulta de Alergia en España (2), la alergia a medicamentos fue el motivo de consulta en el 14,7% de los casos, y en niños el 11,6%. En los niños las enfermedades exantemáticas son frecuentes y muchas veces no se puede discernir que la causa de las lesiones cutáneas sean los fármacos o la misma enfermedad. Aunque por prudencia se deben suspender, no hay que catalogarlos de alérgicos a fármacos que le serán quizás útiles en el futuro.

2. TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

Las reacciones alérgicas a fármacos tienen tiempo de latencia y son imprevisibles.

- **Reacciones tipo A o previsibles:** Tienen relación con el mecanismo de acción del medicamento, pueden aparecer en cualquier persona tratada, son leves, dependientes de la dosis, y las más frecuentes, explican el 80% de los efectos adversos del fármaco.

Se incluyen las debidas a sobredosis y toxicidad. La morfina por ejemplo aumenta su toxicidad si hay una enfermedad hepática o un

mixedema que impide la eliminación del fármaco. Los aminoglucósidos se acumulan si hay daño renal.

Efectos colaterales, aparecen asociados a la toxicidad del fármaco, por ejemplo, teratogénesis por metrotexato.

Los efectos secundarios o indirectos son consecuencia no inevitable del fármaco, por ejemplo, colitis pseudomembranosa por Clostridium tras antibioterapia. Tratamiento con amoxicilina en infección con virus de Epstein-Barr.

Interacciones entre fármacos: ocurría aumento del q-t al tomar astemizol más macrólidos o antimicóticos.

- **Reacciones tipo B o imprevisibles:**

Dependen de la respuesta del paciente, no están relacionadas con la dosis, son menos frecuentes y entre ellas están las reacciones de hipersensibilidad por un mecanismo inmunológico. Estas últimas tienen en común que son distintas de las acciones farmacológicas conocidas, existe un contacto previo con el fármaco implicado, la clínica es de tipo alérgico (urticaria, angioedema, asma) recurren si se exponen de nuevo al fármaco, son reproducibles con una mínima dosis del fármaco y puede ser causada por fármacos con reactividad cruzada o estructura similar.

También se incluyen en las B las reacciones por idiosincrasia e intolerancia.

La intolerancia es un efecto aumentado del fármaco a la dosis aconsejada: tinnitus con baja dosis de salicilatos.

La **idiosincrasia** es una respuesta inesperada cualitativamente anormal al fármaco que se diferencia de su acción farmacológica pero no tiene mecanismo inmune: déficit de fosfato-6deshidrogenasa en población mediterránea-africana que produce anemia hemolítica. Estas enfermedades las estudia la farmacogenética.

3. CAPACIDAD ALERGÉNICA DE LOS ANTÍGENOS FARMACOLÓGICOS

Los fármacos responsables del 80% de las reacciones alérgicas son los betalactámicos y los analgésicos.

Los pacientes se sensibilizan a los fármacos a los que están expuestos y la incidencia varía según las modalidades terapéuticas al uso. En un

estudio publicado en España en 1992 los medicamentos más implicados eran por este orden las sulfamidas, estreptomina y betalactámicos, pero en otro realizado en 1999 el 50% eran los betalactámicos, un 10% el AAS y solo en un 9% las sulfamidas (3).

Teóricamente cualquier fármaco puede dar una reacción de hipersensibilidad, pero las sustancias de PM inferior a 5000 Daltons tienen escaso valor antigénico y el S. Inmune sólo excepcionalmente es capaz de responder a sustancias de PM inferior a 1000 Daltons. Son antígenos completos las proteínas heterólogas, enzimas u hormonas, capaces de dar lugar a una respuesta mediada por IgE o IgG.

Sustancias de PM pequeño precisan una bioactivación metabólica y transformarse de compuestos liposolubles y no polares a sustancias con mayor polaridad e hidrofilia que puedan ser excretables, en un proceso de detoxicación. Si un fármaco o uno de sus metabolitos no se detoxifica, puede causar toxicidad celular directa o dar hipersensibilidad mediada inmunológicamente. Estos metabolitos (pro-haptenos) pueden unirse a proteínas o ácidos nucleicos causando necrosis celular o alterando un gen como parte de su efecto tóxico. También los metabolitos reactivos pueden actuar uniéndose a macromoléculas séricas o de las membranas celulares formando macromoléculas inmunógenas polivalentes que pueden iniciar una respuesta inmune.

Muchas de las reacciones de hipersensibilidad frente a antibióticos pueden ocurrir así, sin embargo, las penicilinas actúan como hapteno sin metabolismo previo, por apertura espontánea del anillo betalactámico y su capacidad de unirse posteriormente a proteínas.

Factores de riesgo dependientes del régimen de tratamiento y del paciente:

Además de su estructura química y reactividad, influyen los siguientes factores:

1. La ruta de administración: la vía parenteral es más inmunógena que la oral, y la aplicación tópica cutánea tiende a favorecer las dermatitis de contacto y es más sensibilizante.
2. El uso frecuente y prolongado del fármaco favorece la sensibilización
3. Dosis bajas con intervalos libres de fármaco sensibilizan más que las elevadas y sin pausas.

La alergia a fármacos es más frecuente en mujeres (70% frente al 35%) y más en adultos que en niños. También influyen las enfermedades subyacentes: las reacciones a Sulfametoxazol-trimetropin en pacientes con

SIDA son 50 veces más frecuentes que en otras personas, debido a un fenotipo acetilador lento para N-acetiltransferasa y su déficit en glutatión. Otros polimorfismos como la sobreexpresión de la enzima cicloxigenasa está implicada en el asma inducida por AAS, poliposis y cuadros anafilactoides por AINES.

La constitución atópica no predispone a las reacciones alérgicas a fármacos, pero las reacciones en atópicos pueden ser más graves.

Los fármacos actualmente responsables del 80% de las reacciones alérgicas son los betalactámicos (sobre todo la amoxicilina y amoxiclavulámico), la aspirina, los AINES y las sulfonamidas. Cuando un paciente se sensibiliza a un fármaco tiene tendencia a sensibilizarse a otros, y esto puede ser debido a que estos pacientes son propensos a reaccionar con fármacos que forman haptenos durante una infección, debido a “señales de peligro” producidas por la misma.

Los pacientes con tratamiento con beta bloqueantes, incluyendo el colirio maleato de timolol pueden tener más susceptibilidad de anafilaxia resistente al tratamiento.

4. CLÍNICA DE LA ALERGIA A FÁRMACOS

La alergia a fármacos puede dar clínica multiorgánica o afectar preferentemente a la piel, sistema respiratorio, renal y hematológico del niño.

4.1. Anafilaxia (reacciones tipo I y II de Gell y Coombs)

Es una reacción grave que afecta a más de dos órganos o sistemas, por ej. (urticaria+vómitos, rinitis+urticaria). La urticaria y el asma sólo aparece en el 10%. Si el alérgeno ha entrado inyectado (venenos, medicación IV), predomina cuadro cardiovascular. En los alimentos, que se absorben por vía transmucosa predomina el edema labial, facial y laríngeo, predominando la dificultad respiratoria. El riesgo de reacción bifásica aumenta si el periodo de latencia es mayor de 30 minutos. Se han descrito como causantes de anafilaxia mediada por IgE los betalactámicos, extractos de alérgenos, antisuero heterólogo, insulina, vacunas con huevo, estreptocinasa, quimopapaína, l-asparaginasa, cisplatino, carboxiplatino y látex. Pueden causar reacciones anafilactoides (independientes de IgE) los radiocontrastes, aspirina, AINES, dextranos, inductores y relajantes musculares, protamina, vancomicina, ciprofloxacino y oaclitaxel (Taxol). Las pruebas cutáneas no tienen valor para la asparaginasa, pero pueden

tenerlo para cisplatino. En el caso de los taxoles mejoran con premedicación e infusión lenta. En las anafilaxias perioperatorias un 70% se deben a relajantes musculares y un 12% al látex. También pueden ser por opioides e instrumental tratado con óxido de etileno. La semilla del *Psyllium*, utilizada como laxante provoca asma por inhalación y anafilaxia por ingesta. Las provocadas por fluoresceína pueden prevenirse con premedicación.

4.2. Reacciones citotóxicas (tipo II de Gell y Coombs)

Implican anticuerpos de clase IgG, IgM o IgA frente a eritrocitos, leucocitos o plaquetas y la respuesta inmune puede dirigirse hacia el fármaco, metabolitos del mismo o antígenos de los eritrocitos, leucocitos o plaquetas. Cuando se activa el complemento se lesionan tanto las células con antígenos como sin él.

Se asocian con anemias hemolíticas: penicilina, cefalosporina, quinidina, alfametildopa.

Se asocian con trombopenias: quinina, quinidina, acetaminofeno, sulfamidas, sales de oro, propiltiouracilo

Se asocian con neutropenias: fenotiacinas, tiouracilos, sulfonamidas y anticonvulsivantes

El único tratamiento es la retirada del fármaco causal.

4.3. Reacciones por inmunocomplejos (tipo III de Gell y Coombs)

Es típica la enfermedad del suero por depósito de inmunocomplejos en los tejidos, con activación posterior del complemento. La causa más clara son las proteínas heterólogas, actualmente no se emplean suero antidiftérico equino, pero sí tratamientos contra picaduras de ofidios y arañas, botulismo, rabia y gangrena gaseosa. También lo pueden ocasionar los antibióticos, las globulinas antilinfocíticas o antitimocito y los monoclonales.

La clínica consiste en fiebre, astenia, linfadenopatías, erupciones cutáneas (urticariales o morbiliformes), artralgias, trastornos gastrointestinales y proteinuria, entre el 2º y 21º día de la administración del fármaco.

Analíticamente se demuestran inmunocomplejos circulantes y el c3 y c4 bajos, con aumento de VSG. En la pseudoenfermedad del suero por cefaclor y otros fármacos (penicilina, cefalosporinas, sulfamidas,

hidantoínas, estreptomicina, alopurinol, carbamazepina, metamizol, fenilbutazona, propranolol y tiouracilo) no hay inmunocomplejos, ni cae el complemento y no hay afectación renal.

4.4. Reacciones mediadas por células (tipo IV de Gell y Coombs)

Son las más comunes de las reacciones tardías por hipersensibilidad inducidas por fármacos. Las lesiones cutáneas son eritema, pápulas que pueden llegar a vesiculosas y exudativas. La dermatitis de contacto clásica es más propia de la edad adulta, aparece en 7-20 días la 1ª vez y luego pueden aparecer en 8 h. tras contactos posteriores. Hay más de 3000 compuestos causales, y entre los fármacos más causales están las penicilinas, anestésicos locales, antihistamínicos tópicos y la neomicina. También lo pueden ser conservantes y excipientes: parabenos, formaldehído, etilendiamina, lanolina y timerosal.

5. DIAGNÓSTICO EN LA ALERGIA A MEDICAMENTOS

Un diagnóstico negativo ha de ser de certeza. Si el paciente rechaza la prueba de provocación o tolerancia no podemos estar seguros, pero la provocación conlleva importantes riesgos y la decisión de realizarla es difícil.

Si hacemos un diagnóstico negativo ha de ser siempre de certeza. En ocasiones hay que hacer una provocación al fármaco sospechoso o una prueba de tolerancia al alternativo. Hay fármacos que se pueden retirar por vida, por ejemplo, un mucolítico. Si el fármaco es imprescindible se debe hacer un correcto diagnóstico que se apoya en:

5.1. La historia clínica

Debemos confirmar que la reacción puede ser de hipersensibilidad, orientar de que tipo, descartar otras causas no atribuibles, evaluar la indicación del estudio alergológico. Se debe de recabar

1. El nombre comercial y la presentación del fármaco,
2. Los medicamentos que estaba ya tomando
3. Cuadro clínico que motivó su uso
4. Síntomas de la reacción
5. Periodicidad de los síntomas
6. Historia de reacciones previas a otros fármacos

7. Intervalos de tiempo

- a. Desde el inicio del tratamiento a la aparición de los síntomas
- b. Desde la última dosis administrada

Casi todas las técnicas están destinadas a buscar un mecanismo IgE. Un resultado positivo es muy informativo, pero uno negativo se ha de informar cautelosamente.

5.2. Pruebas *in vitro* para la alergia a medicamentos

Sólo existen para pocos fármacos:

- *Reacciones inmediatas: Anafilácticas:*
Demostración de IgE específica por técnicas de enzimoimmunoensayo: CAP, RAST, ELISA. Demostración de degranulación de basófilos, test de activación de basófilos (FAST, CAST, BAT), test de liberación de histamina. Son útiles tanto para las reacciones de hipersensibilidad inmediata inmunológicas como para las que no lo son como las causadas por AINES.
La prueba más usada es la de IgE a los determinantes mayores de la Penicilina, (no detecta los menores, contra las cadenas laterales), amoxicilina, ampicilina, cefaclor, látex, insulina, protamina, quimopapaína, toxoide tetánico, ACTH, gelatina. Los niveles disminuyen mucho al año de la reacción. La determinación de la triptasa, si se eleva por encima de 11 ng/ml indica anafilaxia, pero se ha de hacer dentro de las primeras 3 h de la reacción.
- *Reacciones por IgE e IgM:* Determinación de mediadores durante la reacción aguda (triptasa). Pruebas de hemaglutinación. Demostración de inmunocomplejos inducidos por el fármaco. Hipocomplementemia aguda. Las técnicas de hemaglutinación son útiles en el diagnóstico de anemias hemolíticas. En la hipersensibilidad mediada por células: TTL: requiere células vivas, pero es útil en el diagnóstico de reacciones retardadas. En los betalactámicos tiene una sensibilidad del 74% y una especificidad del 85%.

5.3. Pruebas cutáneas

Pueden hacerse mediante 3 técnicas (ver figuras 1 y 2)

Prick test, intradermoreacción y test de parche.

Las reacciones tipo I se estudian mediante prick e intradermoreacción (ID). La segunda puede dar síntomas en el caso de las penicilinas, por eso se ha de hacer siempre primero el prick. Tras una anafilaxia se ha de esperar al menos 3 semanas para evitar falsos negativos. Hay autores que indican que mejor hacer primero el RAST para evitar reacciones graves.

La negatividad de estas pruebas no excluye la posibilidad de alergia si la reacción ocurrió hace mucho tiempo. La lectura tardía de la ID puede ser útil en el diagnóstico de reacciones retardadas: exantemas maculopapulares, por ejemplo. También son útiles los parches con betalactámicos y no se afectan con el paso del tiempo.

5.4. Pruebas de provocación

Se deben de realizar en un espacio cercano a la UVI, ante un médico y enfermera, con acceso a un experto en REA, tras consentimiento informado.

Indicaciones:

1. Cuando el uso del fármaco sea imprescindible
2. Cuando sea un fármaco de primera línea posiblemente útil al paciente
3. Cuando se deba controlar la tolerancia a un alternativo
4. Cuando haya sido catalogado de alérgico por pruebas inadecuadas
5. como fase previa de un tratamiento de desensibilización o de tolerancia

Contraindicaciones:

1. Cuando el fármaco sea prescindible
2. cuando la reacción producida pusiera en riesgo la vida del paciente o le dejara con secuelas irreversibles.
3. No se debe hacer en anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson o de Lyell.

Recientemente, basándonos en los resultados de provocaciones de cientos de enfermos y en todos los datos de su anamnesis y exploración, hemos podido diseñar un modelo matemático que nos ayuda a decidir con seguridad una provocación o a evitarla por su riesgo. (4).

6. TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS

El tratamiento básico ante la duda es evitar el fármaco y utilizar un alternativo sin reacción cruzada con el anterior.

Reacciones mediadas por IgE:

En el caso de urticaria aguda (lo más frecuente) se recurrirá al uso de antihistamínicos de primera generación, por ser sedantes.

En caso de la anafilaxia el pronóstico depende de la pronta administración de Adrenalina, sin contraindicaciones absolutas en pediatría.: dosis máxima 0,3 mg, IM.

Los corticoides solo en posibles anafilaxias bifásicas.

En el caso de fármacos imprescindibles se puede hacer desensibilización que se ha usado con éxito en pacientes afectos de SIDA con reacciones por sulfamidas y en sensibles a aspirina.

Reacciones no mediadas por IgE:

En EJ o Lyell puede requerirse ingreso en UVI. En las reacciones de tipo citotóxico o por inmunocomplejos el único tratamiento es la retirada del fármaco.

En dermatitis de contacto, además de evitar el producto y los relacionados con él se pueden dar corticoides tópicos de potencia media, aunque si hay flictenas hay que usarlos vía parenteral. En exantemas morbiliformes no son útiles los antihistamínicos pues no interviene el mastocito.

En el Steven Johnson los corticoides están en duda porque pueden empeorar el proceso. En la necrólisis se han usado inmunosupresores como la ciclosporina y la ciclofosfamida y también gammaglobulinas IV a dosis altas (2 g /kg de peso), que inhiben la apoptosis iniciada por la interacción de receptores de muerte en la superficie celular Fas (CD95). La asistencia en UVI o en Unidad de Quemados.

Hay determinantes antigénicos comunes entre algunos medicamentos. Otras veces es por un mecanismo común como los AINES, inhibidores de la ciclooxigenasa-1 o los relajantes musculares que liberan histamina por un mecanismo no inmunológico.

El 95% de la penicilina administrada se conjuga con proteínas a través del anillo betalactámico, formando el grupo bencilpeniciloil, el determinante antigénico mayor de la penicilina. Otros derivados de la penicilina se forman en pequeña cantidad y pueden ser reconocidos por pacientes alérgicos a la penicilina; son los determinantes menores y constituyen el 5%. El grado de reactividad cruzada entre la penicilina y penicilina semisintéticas es lo suficientemente importante como para evitar su administración en pacientes con pruebas cutáneas positivas a

penicilina. La reactividad es alta entre las penicilinas y carbapenems (imipenem), menor entre penicilinas y cefalosporinas (aztreonam). La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es del 10% con las de 1ª generación y de 1-3% con las de 3ª generación. Hay cadenas idénticas entre la amoxicilina y el cefadroxilo. Entre los anticomiciales, la tiene la fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina.

7. PREVENCIÓN DE LA ALERGIA A FÁRMACOS Y SEGUIMIENTO POSTERIOR

La maniobra diagnóstica más efectiva es la supresión del fármaco sospechoso y en el caso de que se haya desencadenado la reacción tratamiento según la clínica: Adrenalina para anafilaxia, antihistamínicos, corticoides e inmunosupresores según la intensidad de las lesiones.

Existen factores de los que dependen la alergia a fármacos y factores de riesgo que todos deberíamos conocer. Ver tablas 1 y 2.

Siempre dar los fármacos que realmente se precisan. De 30 muertes por Penicilina, solo era preciso en 12. Hay que evitar el uso tópico de fármacos al ser la vía más sensibilizante. Si el tratamiento es parenteral y el paciente tiene tendencia a la hipotensión, realizarlo tumbado.

Una vez diagnosticada la hipersensibilidad, entrenar al paciente sobre fármacos con reactividad cruzada y el uso de adrenalina si anafilaxia. Indicarle formas de alertar a otros médicos y acompañantes de su sensibilidad y llevar la información en un lugar muy claro.

Si se precisa la reintroducción del fármaco se debe valorar si realmente es necesario y si lo es realizar desensibilización por especialista. Si se logra, hay que continuar dando el fármaco, como por ejemplo con la insulina. En el caso de medios de contraste es útil la premedicación. También en preanestesia y en quimioterapia. Tener cuidado si la reacción se debe a la dosis del fármaco porque el pre-tratamiento la puede enmascarar.

8. ALERGIA A DROGAS DE ABUSO

Dada la exposición social, médica y ocupacional cada vez más intensa a *Cannabis sativa*, se ha producido un aumento de la frecuencia de las reacciones alérgicas que, sin embargo, no se había visto acompañada del deseado aumento de conocimiento sobre la reactividad de alérgenos a

Cannabis. No obstante, recientemente hemos identificado la secuencia peptídica del alérgeno principal (una proteína de transferencia lipídica (LTP) (5-7) y hemos podido sintetizar un alérgeno recombinante partir del ARN de hojas de *Cannabis sativa L. spp. sativa cv. Kompolti* procedentes del jardín botánico de la Universidad de Bonn. Este extracto alérgico ha sido útil en el diagnóstico y prevención de la alergia a *cannabis*. En otro estudio posterior extractos de *Papaver somniferum* obtenidos de las semillas de la cápsula del opio se han utilizado el diagnóstico de alergia a heroína y a otros opioides, lo que ha facilitado el diagnóstico prequirúrgico de alergia a analgésicos y anestésicos derivados del opio. Los dos hallazgos han constituido la base de patentes nacionales y europeas, y en la actualidad se están utilizando en muchos países del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Middleton's, Principles and Practice. Drug Allergy. N. Franklin Adkinson Jr, pp 1678-1694 Mosby Eds. 2016
2. Tratado de Alergología. Alergia a Fármacos. Dávila, Jáuregui, Olaguibel y Zubeldía Eds. SEAIC. 2015. Ed. Ergón
3. Alergológica 2015. SEAIC Eds.
4. Hierro B, Hierro Santurino B, Mateos Conde J, Cabero MT, Canelo JA. A predictive model for the diagnosis of allergic of allergic drug reactions according to the medical history. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 26 nov.
5. Armentia A, Martín B, Herrero M, HP Rish, Postigo I, Martínez J. Molecular diagnosis in cannabis allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 May-Jun;2(3):351-2
6. Armentia A, Pineda F, Martín-Armentia B, Palacios R. A useful method to detect opioid allergies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Sep-Oct;3(5):829-30

Para todos los médicos y pacientes se recomiendan estas páginas de consulta:

- Sociedad Castellano Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica: <https://www.sclaic.com/>
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica: <https://www.seaic.org/>
-

- Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica: <https://eaaci.org/>
- Sociedad Americana de Alergia e Inmunología Clínica. <https://www.aaaai.org/>
- Sociedad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica: <https://seicap.es/>
- Sociedad española de Inmunología: <https://www.inmunologia.org/>

TABLAS

Tabla 1. De qué depende la capacidad alérgica de un fármaco.

De qué depende la capacidad alérgica de un fármaco

- **De su frecuencia de uso.** En 1991: las sulfamidas. En 1999, los betalactámicos (amoxicilina). Dentro de los AINES: ibuprofeno.
- **De su PM,** las de <5.000 daltons tienen poco valor antigénico. Son antígenos completos las proteínas heterólogas, enzimas y hormonas. Las penicilinas pueden actuar como haptenos.
- **De su vía de administración:** la VP es más inmunógena que la VO, y la tópica la más sensibilizante.
- **De su posología:** dosis bajas a intervalos sensibilizan más que las elevadas sin pausas.
- **De enfermedades subyacentes.** Las sulfamidas sensibilizan más en SIDA, los que sobreexpresan la ciclooxigenasa: ASA-triada
- **La atopia no predispone** a la alergia a fármacos pero las reacciones son más graves.
- Los fármacos responsables del 80% de las reacciones alérgicas son **los betalactámicos, los AINES y las sulfonamidas.**
- Los pacientes tratados con **betabloqueantes**, incluyendo el timolol (colirio) tienen más riesgo de anafilaxia resistente a tratamiento.

Tabla 2. Factores de riesgo de sensibilización alérgica.

Factores de riesgo de sensibilización alérgica



- PM>5000 daltons
- Ruta de administración parenteral o tópica
- Uso frecuente y prolongado del fármaco
- Dosis bajas con intervalos libres de fármaco
- Enfermedades subyacentes: SIDA y tratamiento con sulfamidas, sobreexpresión del enzima cicloxigenasa en el ASA triada
- Tratamiento con betalactámicos, AINES o sulfonamidas.

Figura 1. Diagnóstico de reacciones inmediatas a fármacos por técnica de prick e intradermoreacción.



Servicio de Alergia



**HOSPITAL
RIO HORTEGA**

INTRADERMOREACCIÓN



Figura 2. Diagnóstico de las reacciones no inmediatas por pruebas de parche e intradermorreacción.

Servicio de Alergia

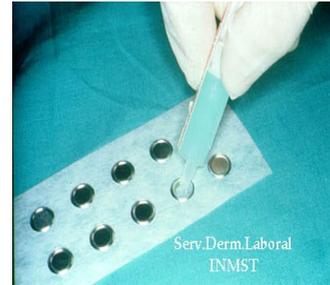


**HOSPITAL
RIO HORTEGA**

REACCIONES NO INMEDIATAS

HISTORIA CLÍNICA

PRUEBAS CUTÁNEAS



**EPICUTÁNEAS = PARCHÉ
INTRADERMORREACCIÓN**

En la página siguiente:

Figura 3. Reacciones cutáneas más frecuentes en la alergia a fármacos: de izquierda a derecha exantema morbiliforme por amoxicilina, exantema fijo por sulfamidas, síndrome de Stevens-Johnson por analgésicos, urticaria por cefalosporinas, púrpura por analgésicos, eritema por fotosensibilidad secundaria a analgésicos propiónicos. Inferior:

Figura 4. Cuadro clínico de anafilaxia.

Servicio de Alergia



**HOSPITAL
RIO HORTEGA**



Servicio de Alergia



**HOSPITAL
RIO HORTEGA**

ANAFILAXIA (10-15%)

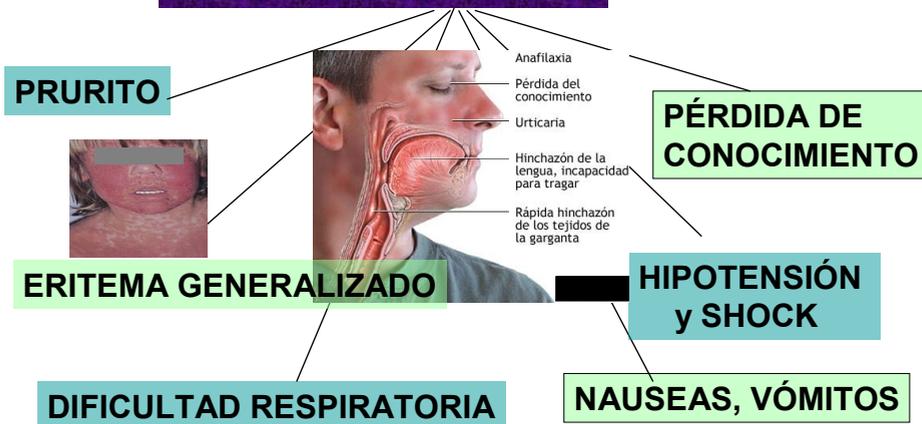


Figura 5. Los anestésicos generales están estructural y bioquímicamente relacionados con drogas derivadas del opio.

Estructuras relacionadas

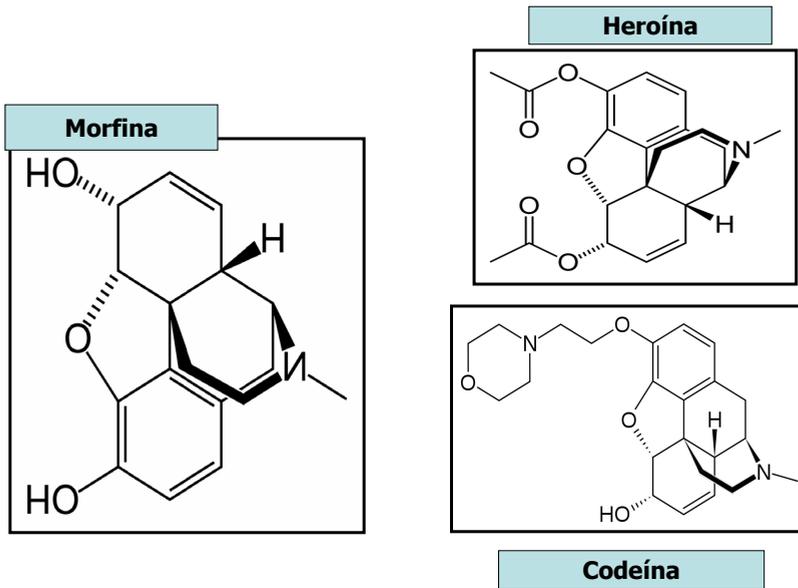


Figura 6. Fuentes de extractos diagnósticos y provocación con drogas. De izquierda a derecha papelina de cocaína cedida por un paciente, pletismografía tras inhalación de cannabis, semillas de papaver somniferum para el diagnóstico de alergia a opioides.

