



HIPERSENSIBILIDAD A FRUTAS TROPICALES.

IMPORTANCIA DE LOS ALERGENOS IMPORTADOS.

Jaime Piedras Castro y Leticia Polvorinos García. Tutora: Alicia Armentia Medina. TFG
6º Grado en Medicina, Universidad de Valladolid.



INDICE

INTRODUCCIÓN	3
LA GLOBALIZACIÓN Y LOS NUEVOS ALÉRGENOS.....	3
REVISIÓN DOCTRINAL	4
ALERGIA A ALIMENTOS EN GENERAL	4
ALERGIA A FRUTAS EN CONCRETO	6
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
JUSTIFICACIÓN	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
MATERIAL.....	9
MÉTODO	10
RESULTADOS.....	12
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	12
ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	12
EVOLUCIÓN TRAS TRATAMIENTO ETIOLÓGICO	14
CONCLUSIONES.....	14
LIMITACIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXOS	19

INTRODUCCIÓN

LA GLOBALIZACIÓN Y LOS NUEVOS ALÉRGENOS

Los rápidos avances científicos y tecnológicos, el fenómeno de la globalización y los intensos movimientos migratorios entre países y continentes, han dado lugar a una nueva organización individual y colectiva. En este sentido, las enfermedades alérgicas en general se han visto muy influenciadas por estos cambios del siglo XXI.

El término de **globalización** se entiende como un proceso socio-cultural en el que la movilidad de ciudadanos, información y productos a lo largo del mundo, es percibida por un porcentaje de la población creciente. Este tráfico masivo de productos y en definitiva, de antígenos, tiene una relación directa con la aparición de enfermedades y con los cambios de perfiles poblacionales relacionados con la salud.

El fenómeno de la globalización relaciona de esta manera alérgenos ya conocidos en nuestro medio, con **alérgenos totalmente nuevos en nuestra población y a los que por tanto nunca hemos estado expuestos**. Este hecho es importante, ya que la tendencia de las enfermedades alérgicas va en aumento de generación en generación y es importante conocer qué tipo de alérgeno está implicado en la respuesta alérgica.

De acuerdo con esto, se podría hablar de **dos problemas en general**. El primero sería la posibilidad de **desarrollar nuevos tipos de alergia**, debido a la facilidad de contacto con nuevos alimentos procedentes de otros continentes o países.

El segundo problema estaría en relación a los cambios **en la sensibilización de las poblaciones**, ya que cada una tiene una genética y epigenética concretas.

En nuestro trabajo queremos hablar sobre la importancia de la introducción de estos nuevos antígenos en nuestro medio, y más concretamente de la integración en nuestra dieta de nuevos alimentos que se ve potenciada por las facilidades de cultivo y transporte.

Un ejemplo son las frutas tropicales, cuyo incremento de las importaciones según la FAO (Food and agriculture organization of United Nations) es de cerca de un 8% en los últimos 2 años.

En definitiva, la sociedad se centra en el concepto de globalización relacionado con las nuevas tecnologías, la comunicación y la movilidad. Sin embargo, vamos a intentar explicar que este fenómeno está en estrecha relación con nuevas enfermedades emergentes como las alérgicas.

REVISIÓN DOCTRINAL

ALERGIA A ALIMENTOS EN GENERAL

1.HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA

El estudio de la hipersensibilidad alimentaria ha estado repleto de confusiones, restricciones dietéticas innecesarias y de errores diagnósticos. La mayoría de las reacciones alimentarias comprobadas provocaron únicamente síntomas gastrointestinales, cutáneos y/o respiratorios.

La Comisión de Nomenclatura de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica propone que **cualquier reacción adversa a alimentos se defina como hipersensibilidad alimentaria.**

Estas reacciones mediadas por **mecanismos inmunológicos** se definen como alergia a alimentos que pueden estar mediadas o no por IgE:

La alergia mediada por IgE consta de 3 fases: **sensibilización:** Las células presentadoras de antígeno (CPA) activan a los linfocitos T (Th2) para que produzcan a su vez la **activación** de las células B productoras de la IgE. La exposición repetida provoca la unión de las IgE a los mastocitos y basófilos provocando **la liberación de mediadores inflamatorios: fase clínica.**

En la alergia no mediada por IgE, se ha observado una hiperplasia linfonodular en el íleon con un patrón de alteración inmunológica consistente en un **aumento de células CD4+ y disminución de células Th1 en sangre periférica**, lo que provoca síntomas similares a la alergia alimentaria mediada por IgE.

Por otra parte, las **reacciones no inmunológicas** se definen como hipersensibilidad no alérgica a alimentos (previamente conocidas como intolerancia). Las intolerancias a su vez se pueden deber a un déficit de enzimas, a reacciones farmacológicas o a mediaciones bioquímicas todavía no estudiadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Según los datos del estudio multicéntrico español Alergológico 2015, 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, como es evidente, estos porcentajes varían según las áreas geográficas determinadas y costumbres dietéticas.

INMUNOPATOLOGÍA

El tracto gastrointestinal forma parte de un sistema inmunológico de mucosas (MALT).

En el MALT hay **zonas inductoras** (Placas de Peyer), en las que se facilita la entrada y procesamiento del antígeno y **zonas efectoras**, donde residen los linfocitos B y T a la espera de ser activados por Ag extraños.

La entrada en condiciones normales de macromoléculas está regulada por las células M, que cubren las placas de Peyer y muestran el Ag al tejido linfático subyacente en ausencia de células dendríticas (CPA), siendo inhibida la activación del linfocito T y produciéndose por tanto una tolerancia.

Pero si las proteínas escapan a la digestión y alcanzan el íleon terminal, son procesadas por las células dendríticas tras su paso a través de las células M, con lo que el linfocito T y B reciben señales de activación y viajan a través de los folículos linfoides a la circulación general.

De ahí, los linfocitos migran a los órganos diana del MALT, donde reciben un tropismo específico determinado genéticamente que los conduce a las zonas inductoras donde inicialmente se activaron, de manera que cada vez que vuelvan a ser expuestos a ese mismo Ag, se producirá una liberación de mediadores inflamatorios dando lugar a diferentes tipos de clínica, generalmente gastrointestinal y/o cutánea.

ALERGIA A FRUTAS EN CONCRETO

Las frutas frescas están implicadas en el 30% de los casos de alergia alimentaria y es la causa más frecuente de alergia a partir de los 5 años. Puede estar modulado por el área geográfica 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), por ello son también denominadas panalérgenos.

Las frutas de la familia de las rosáceas (melocotón, paraguaya, albaricoque, ciruela, cereza, goji...) son causa de reacciones alérgicas graves y anafilaxia en nuestra nación, sobre todo si la causa son sus proteínas transportadoras de lípidos o LTPs y no sus profilinas.

Las profilinas son panalérgenos vegetales que **causan generalmente síndrome oral** (picor oral y faríngeo) y sólo en pocos pacientes anafilaxia. Además estas proteínas son termolábiles y se destruyen al cocinar el vegetal.

Sin embargo, **las LTPs** son termoestables y gastroresistentes y causan **reacciones muy graves**. Se debe advertir con sumo cuidado de la introducción de estas frutas en postres y ensaladas.

En el caso de frutas tropicales se ha estudiado que la actividad enzimática antifúngica y parasitaria está muy incrementada para defenderse de un ambiente tropical agresivo, y que precisamente estas proteínas de defensa o estrés son los alérgenos más potentes.

HIPÓTESIS

Los fenómenos de globalización e inmigración hacen que nos exponamos a alérgenos desconocidos por nuestro sistema inmune. Nuestros antepasados nunca consumieron ciertos alimentos exóticos y no existe la posibilidad de memoria inmune genéticamente transmitida.

La alergia a frutas exóticas es una patología inflamatoria emergente, grave, de posible origen inmunológico y de difícil diagnóstico etiológico. La alergia alimentaria puede ser su base etiológica pero **aún no existe una técnica diagnóstica fiable y libre de riesgos para comprobarlo.**

Es posible que exista una respuesta molecular diferente a distintos alérgenos, según sea la vía de sensibilización a los mismos, y que se puedan investigar los epítomos implicados. Es posible un patrón de respuesta inmune específico a diferentes familias de frutas tropicales, aún por dilucidar.

Si conocemos los epítomos a los que responde cada paciente, podríamos intentar una evitación dietética más dirigida e individual y una terapia hiposensibilizante o inmunomoduladora más específica y precisa para cada paciente.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio será valorar la hipersensibilidad alérgica mediada por IgE en una batería de 15 frutas exóticas por técnicas alergológicas de rutina y técnicas de microarrays en **200 pacientes distribuidos en 4 grupos de enfermos y 1 grupo control:** 50 Pacientes con clínica digestiva preferentemente, más otra manifestación clínica alérgica; 50 controles de población sana de Hemodonación; 50 pacientes alérgicos a pólenes de gramíneas sin síntomas digestivos; y 50 niños con asma alérgico no polínico.

Los objetivos de nuestro estudio son:

1. Diferencias significativas entre edad, sexo y clínica en los diferentes grupos.
2. Alérgenos positivos por prick, por análisis molecular y por IgE.
3. Frutas con sensibilidad predominante
4. Alérgenos moleculares predominantes
5. Eficacia diagnóstica de las pruebas.
6. Evolución favorable tras retirar fruta.

JUSTIFICACIÓN

La alergia es una enfermedad con una alta prevalencia en la actualidad que va en aumento de generación en generación. **Los pacientes sin diagnosticar suponen un gasto sanitario mayor ya que su patología alérgica no está clasificada y por tanto no tratada.** Por este motivo sería interesante el estudio de nuevas alergias relacionadas con la globalización.

La alergia a frutas tropicales es una enfermedad poco conocida de la cual no hay muchos estudios en la actualidad que valoren el riesgo que supone una clínica desfavorable o crisis anafilácticas en pacientes que desconocen su hipersensibilidad. En estos momentos no existen pruebas cutáneas o in vitro centradas en el diagnóstico de la alergia a frutas tropicales.

No solo es importante el estudio de estas frutas por la enfermedad alérgica que puedan producir, sino también por las posibles reacciones cruzadas de sus proteínas en otros alimentos o productos como el látex.

Además con el estudio de los pacientes con problemas digestivos podríamos clasificar estos síntomas dentro de un cuadro propio de alergia o de intolerancia a un alimento.

La aplicación de los ensayos de hibridación de ácidos nucleicos a gran escala (micromatrices o microarrays) hará posible que podamos disponer de bio-chips o paneles de alérgenos o epítomos, pudiéndose utilizar miles en un solo ensayo y permitiéndonos dibujar un mapa de sensibilización personal para cada paciente, valorar su relevancia clínica, las posibles reactividades cruzadas y el posible pronóstico de su enfermedad. (Ver foto 4)

En resumen, nuestro estudio pretenderá describir la respuesta molecular a distintos alérgenos procedentes de frutas exóticas, así como investigar los epítomos empleados y comparar en la vertiente analítica los resultados entre los diferentes grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

El componente principal del trabajo son 15 frutas tropicales que son: aguacate, caqui, chirimoya, fresa transgénica, fruta de la pasión, lichi, manzana transgénica, mango mangostan, maracuya, papaya, pitahaya, tamarillo, rambutan y carambola.

PREPARACIÓN DE EXTRACTO DE FRUTAS TROPICALES

Los extractos alérgicos son preparados farmacéuticos que derivan de materiales existentes en la naturaleza que contienen alérgenos (en su mayoría proteínas pero también glicoproteínas) y que son sustancias que causan enfermedad alérgica. Estos productos están destinados a diagnóstico o tratamiento. Los extractos de alimentos solo se utilizan en diagnóstico.

La fabricación de un extracto incluye una serie de procesos que convierten una fuente biológica natural en un fármaco inyectable.

La fuente puede ser tan variada como causas de alergia. En nuestro caso la fuente son 15 frutas tropicales. Como el tipo de alergia a este producto no está estudiado, los alérgenos no están comercializados por lo que tuvimos que fabricar nuestro propio extracto en el laboratorio.

El proceso general de la elaboración de extractos incluye:

1. Selección de la materia prima. (Ver foto 1)
2. Extracción de proteínas hidrosolubles.
3. Clarificación.
4. Diálisis. (Ver foto 2)
5. Esterilización.

El proceso consiste en: primero tras la selección de nuestras frutas, cogimos un gramo de cada una (pesadas en balanza de precisión) y tras machacarlas con el mortero hicimos una dilución de 1/10 con suero fisiológico CNa al 0,9% (1 gr de fruta + 0,9 ml de suero).

Esta mezcla la filtramos con papel de filtro para eliminar la pulpa de las frutas.

Tras extraer el eluyente, lo pasamos a tripas de diálisis donde permanecieron sumergidas en suero fisiológico durante 48h.

Por último, filtramos el líquido de la tripa por el millipore. Se echa el líquido en eppdrof (alícuotas) y se pueden congelar a -72°C.

Para el prick se echa glicerina 0,1 ml y 0,1 ml de fenol. (Ver foto 3)

MÉTODO

El objetivo de nuestro estudio será valorar hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a **una batería de 15 frutas exóticas por técnicas alergológicas de rutina y técnica de microarrays**. Los grupos que finalmente se incluyeron fueron:

1. Pacientes con clínica digestiva preferentemente, más otra manifestación clínica alérgica (67 pacientes).
2. Controles población sana de Hemodonación (50 pacientes).
3. Alérgicos a pólenes de gramíneas sin síntomas digestivos (50 pacientes).
4. Niños con asma alérgico no polínico (53 pacientes)

PRUEBAS "IN VIVO":

Pruebas cutáneas: Se realizarán con técnica convencional de prick con extractos de 15 frutas exóticas.

Para la realización de las pruebas de prick se procederá de acuerdo con las normas de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI). Así, tras depositar una gota de cada alérgeno a testar en la zona volar del antebrazo, se realiza una mínima punción, que no debe alcanzar la dermis, a través de la gota con una lanceta. El exceso de extracto se retira a continuación y tras un tiempo de espera de 15 minutos, se procede a la lectura del resultado, considerando positiva aquella prueba que produzca un habón cuyo diámetro mayor sea igual o superior a 3 mm. Cada alérgeno se prueba por duplicado.

PRUEBAS "IN VITRO":

1. **Técnicas de arrays ISAC:** La aplicación de los ensayos de hibridación de ácidos nucleicos a gran escala (micromatrices o mycroarrays) hará posible que podamos disponer de bio-chips o paneles de alérgenos o epítomos, pegados a una placa de sílice, pudiéndose utilizar miles en un solo ensayo. Esto nos permitirá saber el mapa de sensibilización de cada paciente a las proteínas implicadas, valorar su relevancia clínica, las posibles reactividades cruzadas y el posible pronóstico de su enfermedad. Además valorará la respuesta debida a reactividad cruzada con otros alérgenos vegetales (profilinas, CCDs, LTPs, Proteínas de estrés, etc..).
2. **Determinación de IgE específica:** Se realizó por técnica de INMUNOCAP - Thermofhsier diagnostics, Uppsala, Suecia, siguiendo las instrucciones del fabricante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó con el programa SPSS versión 15.0. Para analizar la asociación entre las variables del estudio se utilizará el **test Chi-cuadrado de Pearson**.

En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20% se calculará mediante el **test exacto de Fisher o Prueba de razón de verosimilitudes**.

Se realizará la prueba **t de Student** para muestras independientes en la comparación de los valores medios y cuando el número de grupos a comparar sea mayor se tomará el **ANOVA**.

Las alternativas no paramétricas utilizadas, en el caso de no ser conveniente la utilización de las anteriores, serán la prueba **U de Mann-Whitney** (para dos grupos) o la prueba **H de Kruskal Wallis** (para más de dos grupos). En el análisis multivariante se ajustará un modelo de **regresión logística**.

RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La edad media global de nuestra muestra es de $24,39 \pm 16,802$ años, aunque en el grupo de niños fue de $5,92 \pm 4,415$.

La clínica digestiva afectó preferentemente a varones de ambos grupos (adultos 62,7% y niños 77%).

Existe una comorbilidad significativa $p < 0.0001$ con anafilaxia en pacientes con síntomas digestivos. El 28,4% de pacientes que comenzaron con problemas digestivos padecieron anafilaxia.

Ver tablas 1 y 2.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS MOLECULAR POR MICROARRAYS

Los resultados del análisis molecular difirieron en los 3 grupos de forma significativa $p < 0.0001$:

En el grupo de pacientes con síntomas predominantemente **digestivos**, los alérgenos más importantes fueron por orden descendente el grupo 1 de gramíneas (35 positivos, el 52%), la proteína transportadora de lípidos (LTP) de melocotón prup3 (28 positivos, 42%), importantes en el estudio de las frutas tropicales y artemisia (26 positivos, 39%).

Dentro de los pacientes asmáticos **polínicos** los alérgenos moleculares predominantes fueron los grupo 1 (72%), grupo 2 (68%), 4 y 6 de pólenes de gramíneas, seguido de profilinas (14%).

En los **niños** asmáticos sin síntomas digestivos destacaron el grupo 1 de gramíneas (15%), la LTP de la Artemisia (13%), el kiwi (9,4%) y la avellana (5,7%).

En resumen, el alérgeno principal en los pacientes con clínica digestiva tras ingesta de frutas tropicales fue el grupo 1 de pólenes de gramíneas y las LTP de frutas, de forma altamente significativa en comparación con los otros grupos estudiados.

Por otro lado, los pacientes que mostraron reacción con p significativa a frutas tropicales fueron casualmente positivos a reacción LTP en arrays.

2.HIPERSENSIBILIDAD A FRUTAS TROPICALES DETECTADA POR PRICK

Las frutas tropicales causaron hipersensibilidad medida por prick de forma significativamente mayor ($p < 0.0001$) en pacientes que sufrían molestias **digestivas**. Las frutas más sensibilizantes fueron por orden descendente de frecuencias la fruta de la pasión (46%), el lichi (40%), el aguacate, mango mangostán y manzana modificada por biotecnología (37%), el rambután (36%), la papaya y la chirimoya (34%), la pitahaya (28%), carambola (25%), y el tamarillo (20%).

En el grupo de asmáticos **polínicos** se observó una sensibilidad del 10% de los pacientes a aguacate y en un 4% a caqui, fruta de la pasión, lichi, manzana modificada y mangostán.

En el grupo de **niños**, las frutas más sensibilizantes fueron el caqui (19%), la manzana modificada (11%), el mango (9%), la fruta de la pasión y la papaya (7%). Ver tabla 3

3.HIPERSENSIBILIDAD A FRUTAS TROPICALES DETECTADA POR IGE

Las frutas tropicales causaron hipersensibilidad medida por IgE específica de forma significativamente mayor ($p < 0.0001$) en pacientes que sufrían molestias **digestivas**.

Las frutas implicadas en este grupo fueron por orden de frecuencia: aguacate (24%), caqui (22%), fruta de la pasión (16%), lichi y rambután (15%), maracuyá (13%), lima (12%) y mango (10%).

En el grupo de asma **por pólenes** sólo se detectó en un 4% de pacientes positividad a chirimoya y en un 2% a aguacate, coco, fruta de la pasión, lichi, manzana modificada y papaya.

En el grupo de **niños** la fruta predominante fue el caqui (8%) y la fruta de la pasión (4%) y sólo se observó una positividad de un 2% a aguacate y mango.

Ver tabla 4

EVOLUCIÓN TRAS TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

Evitación de alérgenos dirigida por análisis molecular: el tratamiento realizado tras estos análisis fue de evitación del alérgeno alimentario detectado (frutas tropicales positivas por prueba cutánea e IgE) y de inmunoterapia dirigida a los alérgenos positivos (por microarrays). **Un 74% de pacientes con síntomas digestivos, el 72% de polínicos y el 52,8% de niños asmáticos mejoraron en su clínica, de forma significativa.**

	Evolución		p-valor
	Desfavorable	Favorable	
Síntomas digestivos	13 (26%)	37 (74%)	0,000
Sanos	0 (0%)	50 (100%)	
Asmáticos polínicos	14 (28%)	36 (72%)	
Niños asmáticos no polínicos	25 (47,2%)	28 (52,8)	
Total	52 (25,6)	151 (74,4%)	

Tabla. Evolución tras la evitación del alérgeno

CONCLUSIONES

En esta investigación pretendimos realizar un análisis alergológico amplio y un diagnóstico molecular de los posibles alérgenos de frutas tropicales. Además de los alérgenos de las frutas más conocidas y actualmente comercializadas para pruebas diagnósticas en prick, **realizamos un extracto de 15 frutas tropicales que aún no se han comercializado**, según estándares de fabricación y las probamos en diferentes grupos de riesgo y controles.

Nuestros resultados indican que **el análisis molecular por microarrays es capaz de detectar mejor la sensibilización a alérgenos de frutas tropicales**, pues los extractos por prick, a pesar de su gran sensibilidad, podrían dar resultados positivos por reactividades cruzadas. Con esta técnica detectamos más pacientes que por prick y que por la medición por INMUNOCAP de IgE específica.

También es de destacar que **un porcentaje muy importante de pacientes que sufre clínica digestiva de origen desconocido tienen respuestas positivas a estas frutas**. En la población general existe la tendencia a pensar que las frutas, por su aporte en fibra y digestibilidad, son alimentos muy recomendados en pacientes con diferentes dispepsias, y en niños. **En muchos zumos envasados la adición de frutas tropicales es común**, y en ocasiones las fuentes alergénicas no están bien definidas en lo que concierne a los extractos de frutas tropicales incluidas.

Hemos visto por ejemplo que en niños la sensibilidad es sobre todo a caqui y fruta de la pasión, y en estos casos se observaba una hipersensibilidad a proteínas transportadoras de lípidos (LTP) que son alérgenos peligrosos por ser causa de anafilaxias. En adultos las fuentes más frecuentes fueron el aguacate, caqui, fruta de la pasión, maracuyá y mango, todos ellos de origen tropical y que actualmente son de consumo regular en ensaladas y postres.

Las reacciones anafilácticas se siguieron de la toma de un **AINE** en el 12% de pacientes, lo que sugiere que el analgésico actuaría posiblemente como **cofactor**. Las reacciones anafilácticas se presentaron siempre en pacientes que primeramente sufrían de clínica digestiva.

La sensibilización a frutas tropicales fue importante afectando a un 43,9% de los pacientes medido por prick y a un 15,7% por IgE, aunque esta medida no descarta una posible sensibilización cruzada por secuencia de aminoácidos comunes.

	Síntomas digestivos	Polínicos sin síntomas digestivos	Niños asmáticos sin síntomas polínicos	Total
Microarrays (LTP)	40,3%	4%	11,3%	55,6%
Prick	34,3%	4%	5,6%	43,9%
IgE	11,9%	2%	1,8%	15,7%

Tabla de sensibilización positiva.

Las técnicas de provocación con alimentos están contraindicadas cuando pueden causar una reacción grave, como es el caso de sensibilización a LTPs.

Sin necesidad de poner en riesgo al paciente con la provocación, la suma del diagnóstico etiológico, medidas de evitación e inmunoterapia dirigida (si el alérgeno no se puede evitar) **hemos logrado en pocos meses una mejoría en al menos la mitad de nuestros pacientes.**

En conclusión, nuestra investigación aporta que se debe estudiar la prevalencia de hipersensibilidad a alérgenos de frutas tropicales y que la técnica más adecuada para el diagnóstico sería en diagnóstico molecular por microarrays.

LIMITACIONES

1. La validez y viabilidad de nuestro estudio podría comprometerse por el hecho de que sólo detectaría posibles alérgenos causales en pacientes con un trasfondo atópico, **no descartando dispepsias por otras causas no alérgicas.**
2. Tampoco podríamos determinar si la respuesta obtenida ante un epítopo alimentario tendría o no valor clínico, porque en pacientes alérgicos está descrita **la sensibilización subclínica**, es decir, sin claro correlato de enfermedad, a diferentes alérgenos. Para ello habría que hacer un estudio de la evolución clínica de los pacientes una vez retirado el posible alimento implicado, pero sería otro estudio posterior en los próximos años una vez valorada la rentabilidad diagnóstica de las técnicas que vamos a emplear.
3. **Los preparados se degradan con el paso del tiempo** y es necesario repetir la extracción de las proteínas. Esto supone tener que volver a fabricar los extractos con el gasto de tiempo, material y la posibilidad de variabilidad cuantitativa y cualitativa de la composición.

4. Hay que añadir que aun obteniendo nosotros mismos las proteínas, **no tenemos alérgenos comerciales de referencia** con los que compararlos y objetivar su calidad para el diagnóstico.

5. **La variabilidad** entre la prueba cutánea y los resultados de la prueba de IgE, puede ser debida a **varios factores**, tales como el método de la prueba cutánea (percutánea versus intradérmica), la calidad y variabilidad de los extractos en las pruebas cutáneas, dispositivo de prueba, laboratorio (métodos), la biología y los reactivos empleados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armentia A, Perez Santos C. Novedades en Alergia Siglo XXI. Importancia de los fenómenos de globalización en la Alergia. Temis Médica SL. Ed 2013
2. Sanchez Monge R, Lombardero M, García Sellés J, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:514-519
3. Díaz Perales A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, Carrillo T, Aragoncillo C, Salcedo GF. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens *J Allergy Clin Immunol*. 1998;273:127-133
4. Gomez, Dias, Armentia, Quirce. Component resolved diagnosis of wheat flour allergy in baker's asthma *J Allergy Clin Immunol* 2014 Apr 30. pii: S0091-6749(14)00437-0. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.
5. European
6. Azofra Garcia J, Martínez Borra J Proteins responsible of fruit allergy in the northwest of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(6):438-9
7. Jiang N, Yin J, Wen L. Papain induced occupational asthma with fig and kiwi. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Mar;8(2):170-3.
8. Vieths S, Scheurer S, Reindl J, Lüttkopf D, Wangorsch A, Kästner M et al. Optimized allergens extracts and recombinant allergens in diagnostic applications. *Allergy* 2001;56 Suppl. 67:78-82.
9. Viera T, Lopes C, Pereira AM, Araújo L, Moreira A, Delgado L. Microarray based IgE detection in poly-sensitized allergic patients with suspected food allergy-an approach in four clinical cases. *Allergologia et Immunopathologia*. 2011.
10. Armentia A, Barrios J, Martín B, Sánchez A, Alcalde N, Fernández-Orcajo P, Martín S. Usefulness of micro-arrays technology in ethiological diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3 (Suppl 3): P 42
11. Armentia A, Barrio J, Martín-Gil FJ, San Miguel A, Ramos C, Martín B. Microarrays technology is useful in esophagitis diagnosis. *Inmunología* 2013; 99-100. ISSN 0213-9626
12. Sancho del Val L, Armentia A, Rodríguez Zorita AL, Vargas AI, Martín B. y cols. Utilidad de microarrays en el diagnóstico etiológico de la esofagitis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:149-4
13. Armentia A, Iglesias B, Iglesias D, Montero JA, Sanchís E, Martín B, Fernández D, Muñoz F, Bermejo J. Component resolved diagnosis in vernal conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):446-50.
14. Armentia A, Martín S, Barrio J, Martín B, García JC, Vega JM, Sánchez A, Fernández P, Corell A. Value of microarrays allergen assay in the diagnosis of eosinophilic oesophagitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Jan-Feb;43(1):73-80

ANEXOS

	Síntomas digestivos	Sanos	Polínicos sin síntomas digestivos	Niños asmáticos sin síntomas polínicos	Total
Number	67	50	50	53	220
Age (DS)	32,54±19,051	31,62±11,482	25,82±10,261	5,92±4,415	24,39±16,802

Tabla 1. distribución de los pacientes.

		Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos no polínicos	p-value
Sexo	Mujer	25 (37,3%)	15 (30%)	23 (46%)	12 (22,6%)	0,074
	Varón	42 (62,7%)	35 (70%)	27 (54%)	41 (77,4%)	
Rinitis	Negativo	23 (34,3%)	50 (100%)	50 (100%)	46 (86,8%)	0,000
	Positivo	44 (65,7%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (13,2%)	
Asma	Negativo	54 (80,6%)	50 (100%)	50 (100%)	0 (0%)	0,000
	Positivo	13 (19,4%)	0 (0%)	0 (0%)	53 (100%)	
Digestiva	Negativo	0 (0%)	50 (100%)	50 (100%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	67 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
Dermatitis	Negativo	54 (80,6%)	50 (100%)	50 (100%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	13 (19,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
Polínico	Negativo	47 (70,1%)	50 (100%)	0 (0%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	20 (29,9%)	0 (0%)	50 (100%)	0 (0%)	
Anafilaxia	Negativo	48 (71,6%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	19 (28,4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Sano	Negativo	67 (100%)	0 (0%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	0 (0%)	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 2. Microarrays.

		Síntomas digestivo	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos no polínicos	p-value
<u>Prickaguacate</u>	Negativo	42 (62,7%)	50 (100%)	45 (90%)	50 (94,3%)	0,000
	Positivo	25 (37,3%)	0 (0%)	5 (10%)	3 (5,7%)	
<u>Prickcaqui</u>	Negativo	42 (62,7%)	50 (100%)	48 (96%)	43 (81,1%)	0,000
	Positivo	25 (37,3%)	0 (0%)	2 (4%)	10 (18,9%)	
<u>Prickcarambola</u>	Negativo	50 (74,6%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	17 (25,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
<u>Prickchirimoya</u>	Negativo	44 (65,7%)	50 (100%)	49 (98%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	23 (34,3%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (3,8%)	
<u>Prickcoco</u>	Negativo	51 (76,1%)	49 (98%)	50 (100%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	16 (23,9%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
<u>Prickpasion</u>	Negativo	36 (53,7%)	49 (98%)	48 (96%)	49 (92,5%)	0,000
	Positivo	31 (46,3%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (7,5%)	
<u>Prickkichi</u>	Negativo	40 (59,7%)	50 (100%)	48 (96%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	27 (40,3%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,9%)	
<u>PrickappleT</u>	Negativo	42 (62,7%)	50 (100%)	48 (96%)	47 (88,7%)	0,000
	Positivo	25 (37,3%)	0 (0%)	2 (4%)	6 (11,3%)	
<u>Prickmango</u>	Negativo	45 (67,2%)	50 (100%)	50 (100%)	48 (90,6%)	0,000
	Positivo	22 (32,8%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (9,4%)	
<u>Prickmangost</u>	Negativo	44 (65,7%)	50 (100%)	48 (96%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	23 (34,3%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (3,8%)	
<u>Prickmaracuya</u>	Negativo	40 (59,7%)	50 (100%)	47 (94%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	27 (40,3%)	0 (0%)	3 (6%)	2 (3,8%)	
<u>Prickpapaya</u>	Negativo	44 (65,7%)	49 (98%)	47 (94%)	49 (92,5%)	0,000
	Positivo	23 (34,3%)	1 (2%)	3 (6%)	4 (7,5%)	
<u>Prickpitahaya</u>	Negativo	47 (70,1%)	50 (100%)	47 (94%)	50 (94,3%)	0,000
	Positivo	19 (28,4%)	0 (0%)	3 (6%)	3 (5,7%)	
<u>Prickrambutan</u>	Negativo	43 (64,2%)	50 (100%)	48 (96%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	24 (35,8%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,9%)	
<u>Pricktamarillo</u>	Negativo	53 (79,1%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	14 (20,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	

Tabla 3. Prick de frutas tropicales.

		Síntomas digestivo	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos no polínicos	p-value
IgEaguacate	Negativo	51 (76,1%)	50 (100%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	16 (23,9%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
IgEcaqui	Negativo	52 (77,6%)	50 (100%)	50 (100%)	49 (92,5%)	0,000
	Positivo	15 (22,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (7,5%)	
IgEcarambola	Negativo	62 (92,5%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,009
	Positivo	5 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgEchirimoya	Negativo	62 (92,5%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,058
	Positivo	5 (7,5%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
IgEcoco	Negativo	63 (94%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,088
	Positivo	4 (6%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEpasion	Negativo	56 (83,6%)	50 (100%)	49 (98%)	51 (96,2%)	0,001
	Positivo	11 (16,4%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (3,8%)	
IgElichi	Negativo	57 (85,1%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	10 (14,9%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEapple.T	Negativo	61 (91%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,013
	Positivo	6 (9%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEmango	Negativo	60 (89,6%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,004
	Positivo	7 (10,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
IgEmangost	Negativo	61 (91%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,003
	Positivo	6 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgEmaracuya	Negativo	58 (86,6%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	9 (13,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgEpapaya	Negativo	58 (86,6%)	49 (98%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,008
	Positivo	9 (13,4%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
IgEpitahaya	Negativo	62 (92,5%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,009
	Positivo	5 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgErambutan	Negativo	57 (85,1%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	10 (14,9%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEtamarillo	Negativo	61 (91%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,013
	Positivo	6 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
IgEpineapple	Negativo	63 (94%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,090
	Positivo	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
IgElima	Negativo	59 (88,1%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	8 (11,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 4. IgE de frutas tropicales.



Foto 1. Frutas estudiadas.



Foto 2. Diálisis



Foto 3. Extractos diagnósticos para el prick.

Lipid transfer protein (nsLTP)				
Cacahuete	rAra h 9	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	<0.3 ISU-E	
Avellana	rCor a 8	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	<0.3 ISU-E	
Nuez	nJug r 3	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	1,1 ISU-E	■
Melocotón	rPru p 3	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	36 ISU-E	■
Trigo	rTri a 14	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	<0.3 ISU-E	
Artemisa	nArt v 3	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	28 ISU-E	■
Polen de olivo	nOle e 7	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	<0.3 ISU-E	
Plátano de sombra	rPla a 3	Proteína transportadora de lípidos (LTP)	2,6 ISU-E	■

La sensibilización a las LTP se asocia a reacciones a frutas y vegetales en regiones en las que se cultivan melocotones y frutas relacionadas. Proteínas termoestables y estables a proteasas digestivas, aunque pueden causar reacciones cuando se encuentran en alimentos cocinados. Asociadas a reacciones sistémicas y a reacciones severas en SAO.

Foto 4. Microarrays de sensibilización a LTP.