



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSIO VILLEGAS"

**"PREVALENCIA DE LA SENSIBILIZACIÓN A ALIMENTOS RICOS EN LIPOPROTEINAS DE  
TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS Y PROFILINAS EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)"**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. VALENTE ARMANDO MALDONADO RÍOS

ASESOR:

DRA. MARIA DE LA LUZ HORTENSIA GARCÍA CRUZ



MEXICO D.F.

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INDICE.**

|   |    |
|---|----|
| 1.- ANTECEDENTES.....                                     | 3  |
| 1.1.- ALERGIA ALIMENTARIA ASOCIADA A PÓLENES.....         | 4  |
| 1.2.- LIPOPROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS LTPS..... | 8  |
| 1.3.- LAS LTPS COMO ALERGENOS.....                        | 9  |
| 1.4.- LAS PROFILINAS.....                                 | 21 |
| 1.5.- LAS PROFILINAS COMO ALERGENOS.....                  | 24 |
| 2.- JUSTIFICACIÓN.....                                    | 27 |
| 3.- HIPOTESIS.....  | 27 |
| 4.- OBJETIVOS.....  | 28 |
| 4.1.- Objetivo general.....                               | 28 |
| 4.2.- Objetivos particulares.....                         | 28 |
| 5.- METODOLOGÍA.....                                      | 28 |
| 5.1.- Población de estudio.....                           | 29 |
| 5.2.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....                        | 30 |
| 6.- RESULTADOS.....                                       | 33 |
| 7.- DISCUSIÓN.....  | 45 |
| 8.- BIBLIOGRAFÍA.....                                     | 52 |
| 9.- ANEXOS.....   | 66 |

## **1.- ANTECEDENTES.**

Los padecimientos alérgicos son un problema de salud pública, se calcula que un 30 al 40% de la población cursa con alguna de estas patologías. El asma afecta del 5 al 28% de la población mundial, la rinitis entre el 20 y 30%, la dermatitis atópica al 10% y la alergia alimentaria a un 18%.

(1) De hecho, las alergias son cada vez más complejas e involucran polisensibilización y afectación de múltiples órganos, lo cual, genera una alta morbilidad y una mayor demanda de los servicios de salud. (1) Un ejemplo de esto es la alergia alimentaria, la cual, en las últimas décadas ha incrementado su frecuencia y su gravedad. (1)

La alergia alimentaria puede presentarse como consecuencia de una alergia respiratoria a pólenes por existencia de reactividad cruzada entre los alérgenos inhalados y los alérgenos alimentarios. Existen asociaciones características de este tipo de padecimiento llamadas síndromes de reactividad cruzada entre alergia a vegetales, frutas, semillas, granos, productos provenientes de plantas y los pólenes de árboles, pastos y malezas, causando síndrome de alergia oral, (SAO) asma, rinitis, urticaria y anafilaxia. (2). En Europa se estima que de una tercera a dos terceras partes de su población alérgica al polen, presenta alergia a alimentos (ya sean frutas o vegetales). (3) Éste ha sido un factor determinante para que durante las últimas décadas, se haya incrementado el estudio de este tipo de alergias. (4)

### **1.1.- ALERGIA ALIMENTARIA ASOCIADA A POLENES.**

La manifestación más característica de la alergia alimentaria asociada a pólenes es el SAO, que es una reacción mediada por IgE que se observa en más del 50% de los pacientes sensibilizados por vía respiratoria a pólenes y se desencadena tras la ingesta de ciertas plantas y vegetales con alto contenido de proteínas lábiles al calor. (4,5)

Las manifestaciones clínicas específicas del SAO, se restringen exclusivamente a la cavidad oral, presenta síntomas como: prurito, ronquera, inflamación de labios, lengua, garganta, edema faríngeo y laríngeo.(4,5) Sin embargo, algunos pacientes experimentan reacciones a alimentos sin polinosis y los síntomas no se restringen sólo a la cavidad oral tras la ingesta del alérgeno, presentando otros datos de alergia alimentaria mediada por IgE, con inicio súbito de urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis, asma y anafilaxia. (5,6) Debido a estas manifestaciones, algunos autores consideran que el nombre de alergia oral es inapropiado y proponen el término síndrome de polen–alimentos (SPA). El síndrome anteriormente explicado se divide en dos tipos: el tipo 1 más frecuentemente descrito en niños, está relacionado con alérgenos considerados completos o sensibilizantes y que, dada su resistencia a la digestión, se postuló que la sensibilización se genera a través del tracto gastrointestinal a diferencia del tipo 2, el cual, se describe principalmente en adultos sensibilizados a pólenes en los que los alérgenos son lábiles al calor y a la digestión, y por lo tanto incompletos o no sensibilizantes, causando síntomas que van desde reacciones orales leves hasta choque anafiláctico, en pacientes previamente sensibilizados, por lo que, estrictamente hablando, sólo el SAO tipo 2 es SPA. (4, 5, 7,8)

La alergia alimentaria relacionada con pólenes, se ha vuelto la forma más frecuente de alergia alimentaria en adolescentes y adultos en Europa. Un ejemplo clásico lo refleja el llamado “síndrome de vegetales-frutas-abadul.” (9) En el cual, más del 70% de los individuos alérgicos al polen de abedul desarrollan reacciones alérgicas a las nueces, frutas con semilla y ciertos vegetales. (9) En la mayoría de pacientes estas reacciones están confinadas a la orofaringe, presentándose también reacciones sistémicas. (7,10)

Es así, como se han descrito algunos síndromes específicos como Abedul- frutas, (10) Artemisa- apio – especias, (4,7,8) y síndrome látex – frutas, (4,7,11,12) que por su patrón a nivel molecular podrían equipararse con el Síndrome de polen – alimentos. (SPA) (4,7)

Otros factores que influyen en las correlaciones clínicas del SPA comprenden la concentración del alérgeno, la expresión diferencial de alérgenos durante la maduración de las frutas y vegetales, la estabilidad de sus determinantes alérgicos durante el guiso, la distribución geográfica y los factores dietéticos. (13)

Un ejemplo de cómo la distribución geográfica de los alérgenos al polen y hábitos dietéticos influyen la frecuencia y el desarrollo de distintos SPA, es el hecho de que la alergia a frutas pertenecientes a las Rosáceas se atribuyen a sensibilización a pastos en el sureste de Europa. (13) En este contexto, la alergia al melón y al plátano se han asociado a la ambrosia, (14) la manzana con el abedul, (15) el apio con el abedul y artemisa. (8)

En cuanto a la influencia del procesamiento de los alimentos con la generación de manifestaciones de alergia alimentaria, los pacientes alérgicos al polen de abedul pueden consumir alimentos cocinados asociados al polen de este árbol sin mayor relevancia clínica. (9) Sin embargo habrá que remarcar que el procesamiento térmico de proteínas, generalmente causa cambios conformacionales que pueden disminuir la capacidad de unión a IgE pero no afectan a la estructura lineal primaria de las proteínas y de este modo los determinantes lineales de epitopes de células T, conservando la posibilidad de generar respuestas mediadas por las células T, hecho que se ha evidenciado al demostrarse disminución de manifestaciones de síndrome de alergia oral, posterior a procesar con calor alimentos asociados al polen de abedul, pero manteniendo su capacidad de exacerbar manifestaciones dermatológicas de dermatitis atópica de modo similar que los mismos alimentos sin procesar, por lo tanto, los alimentos asociados al polen de abedul podrán considerarse estímulos importantes para células T específicas, incluso en pacientes sin síntomas de reacción inmediata mediada por IgE. (9) Esto se explicaría porque después de la ingesta de alérgenos alimentarios asociados con aeroalergenos se estimulan células T polen – específicas para desencadenar respuestas efectoras, las cuales no se afectan ni por la digestión enzimática

intestinal ni el procesamiento con calor, contrario a lo que sucede con las reacciones mediadas por IgE. (9,16,17) Gracias a estas observaciones, se generó una posible explicación: que la reactividad cruzada de las células T entre el polen y los alimentos relacionados es diferente en el nivel de células B y T y que las manifestaciones clínicas mediadas por las células T pueden ocurrir independientemente de las mediadas por IgE, generando con esto, que los pacientes que no sufren de alergia oral al consumir este tipo de alimentos, proveen antígenos para linfocitos T específicos para los determinantes del polen, por lo que su ingesta podría generar síntomas visibles como el empeoramiento de lesiones de dermatitis atópica, así como únicamente reforzar respuestas inmunes específicas ocultas al polen. Esto último se sustenta en observaciones de pacientes cuya inhalación de alérgenos durante la polinización induce la síntesis local y sistémica de IgE y de células T de memoria CD4+, pero fuera de la exposición a polen los niveles de IgE se mantienen típicamente elevados y en estudios *in vivo* se han encontrado células Th2 específicamente activadas por alimentos relacionados al polen fuera de las temporadas de polinización, produciendo una activación sostenida de respuestas Th2. (9, 16,17)

Es así como la asociación entre polinosis y sensibilización a alimentos ha generado distintas hipótesis, una de ellas, sugiere que las lectinas presentes en los pólenes y los alimentos son capaces de inducir liberación de histamina por interacciones inespecíficas entre la IgE y moléculas de carbohidratos, lo cual genera síntomas compatibles con alergia. (14)

Sin embargo, a pesar de la teoría de que la IgE dirigida contra estructuras comunes de reactividad cruzada compartidas entre los pólenes y los alimentos, es la explicación más aceptada. (14) Existen varias líneas de evidencia que sugieren que el polen es la fuente primaria de sensibilización que genera la inducción de anticuerpos IgE, que son capaces de reaccionar de manera cruzada con alérgenos alimentarios homólogos. (14) El advenimiento de la idea de que las reacciones alérgicas causadas por reactividad cruzada entre el sensibilizante y el desencadenante generan dudas en cuanto a qué antígenos deben ser llamados sensibilizantes, desencadenantes o ambos.(14) De este modo, el SPA se desarrolla como consecuencia de las características compartidas de las proteínas a nivel primario y terciario, por lo que se ha propuesto

que las proteínas que comparten > 70% de la secuencia de identidad, tienen reactividad cruzada, mientras que las que comparten < 50% raramente la tienen. (9, 14) Sin embargo, esto no explica todo, ya que, el alérgeno mayor del abedul Bet v1 (PR-10) sólo muestra un 40% de semejanza en la secuencia de identidad con los determinantes antigénicos de otras plantas con las que muestra cruce, por lo que se han encontrado alérgenos menores como el Bet v2, (profilina) Bet v5 y Bet v6 que también se encuentran involucrados (7,14). Mientras que estos alérgenos son reconocidos por 10 a 32% de los pacientes alérgicos al polen, más de 85% exhibe IgE contra Bet v1. (14) Éste último ha sido el grupo más estudiado, aunque existen otras familias de proteínas con importancia relevante en la alergia alimentaria. (7,14)

De hecho, el 65% de los alérgenos de alimentos derivados de plantas pertenece a una de tres clases de superfamilias de proteínas estructuralmente relacionadas: la superfamilia de las proteínas relacionadas con la patogénesis PR- 10, la superfamilia de las prolaminas y la superfamilia de las Cupinas. (18)

#### 1.1. a.- Proteínas de estrés PR-10.

A esta familia pertenece el determinante mayor del Abedul y, más conocido, Bet v1. Son proteínas ubicuamente distribuidas, su conformación tridimensional les provee una bolsa grande hidrofóbica en forma de Y que fija los esteroides de las plantas. (18)

#### 1.1. b.- Prolaminas

La superfamilia de las prolaminas incluye proteínas de semillas de almacenamiento, las lipoproteínas de transferencia de lípidos (LPTs), proteínas inhibidoras alfa-amilasa y 2S albumina. Su estructura tridimensional consiste en una estructura compacta terciaria con 4 alfa- hélices estabilizadas por puentes disulfuro y una cavidad central de unión a lípidos. Hay 8 residuos conservados de cisteína con motivos cis-cis y cis-x-cis. A pesar de sus estructuras homólogas, su secuencia de similaridad es baja entre los miembros de esta familia. (18)

Las LTPs pertenecientes a esta familia son conocidas como los alérgenos alimentarios mayores de las plantas de las Rosaceas. La presencia de IgE específica para LTPs es considerado un factor de riesgo significativo para alergia y podría ser un marcador diagnóstico. (16)

#### 1.1. c.- Cupinas.

Los alérgenos relevantes de esta superfamilia son las 7S (vicilinas) y 11 S globulinas. La estructura tridimensional de las proteínas de esta familia consiste de una serie de hojas beta asociadas con alfa hélices y forman una cavidad involucrada en el transporte de ligandos hidrofóbicos. A esta familia pertenecen las profilinas, cuya sensibilización se considera marcador de sensibilización a pólenes. (19, 20,21)

### **1.2.- LIPOPROTEINAS DE TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS. LTPS**

En las plantas los lípidos en la membrana plasmática y demás membranas de otros organelos, tienen anabolismo, catabolismo y renovación. Las membranas del glioxoma, poseen fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y fosfatidiletadolamina, sin embargo estos organelos carecen de enzimas biosintéticas para producir estos fosfolípidos. (22) Por lo tanto, los glioxomas deben importar estos fosfolípidos del organelo que los sintetiza, el retículo endoplásmico; esta misma situación ocurre en los fosfolípidos que constituyen las membranas de otros organelos como los cloroplastas, la mitocondria y la membrana plasmática donde un sistema de transporte para el movimiento intracelular de lípidos es necesario, debido a la pobre solubilidad de los lípidos dentro del medio acuoso del citoplasma. (22) Estos transportadores son las proteínas de transferencia de lípidos (LTPs) llamadas así por su capacidad de facilitar la transferencia de fosfolípidos entre las membranas donadoras y aceptadoras *in vitro*. Las LTPs pertenecientes a la superfamilia de las prolaminas son pequeños lípidos que comprenden 2 familias. La familia de LTP1 de 9kDa y la LTP2 de 7 kDa. Son proteínas básicas, presentando de entre 9 y 10 puntos isoeléctricos (pI). Estas LTPs tienen 90 a 95 residuos de aminoácidos de los cuales, 8 son cisteínas conservadas en

posiciones similares a lo largo de las estructuras primarias que caracterizan a la familia LTP1. Estas 8 cisteínas se unen las unas a las otras, formando 4 puentes disulfuro que ayudan a la estabilización de la estructura terciaria y de este modo preservan su capacidad de unión a lípidos y, más interesante aun para fines de este trabajo: le proporcionan sus propiedades alérgicas. (22,23)

Las LTPs de 9 kDa son codificadas por múltiples familias de multigenes divergentes, distribuidas en diferentes multigenes, por lo que al menos 10 genes se han identificado en *Arabidopsis thaliana*, así como 10 genes en arroz (*Oryza sativa*) y 15 genes en el trigo hexaploide. (*Triticum aestivum*) (22-25) Se han encontrado patrones complejos y diferenciales para los genes caracterizando una especificidad de desarrollo tisular y que son modulados por estrés biótico y abiótico. (23)

Las LTP2 están formadas por péptidos que tienen masas moleculares de aproximadamente 7 kDa, poseen un promedio de 70 aminoácidos, otras características, tales como, una alta cantidad de pl, alta actividad de transferencia de lípidos y otro patrón de cuatro puentes disulfuro son compartidas con la familia LTP1. (22) Ambas familias presentan un péptido de señal en la región aminoterminal que, en general, varían entre 21 y 27 aminoácidos para la familia LTP1 y de 27 a 35 aminoácidos para la familia de LTP2. Este péptido de señal es extirpado, dejando el péptido maduro y dirigiendo las LTPs a la vía secretora donde ellas son exportadas al apoplasto. (22,23) Es decir, las LTPs son sintetizadas como precursores con un péptido de señal de 20 a 25 aminoácidos y las preproteínas entran en la vía secretora, que usualmente se asocia con la pared celular. Sin embargo, es bien sabido, que la familia de LTPs se expresa ubicuamente a través de la planta y se han encontrado en diversos órganos como las semillas, sílices, hojas, tallos, frutas, flores y, raramente, en las raíces. Los niveles máximos de expresión se han encontrado en las capas periféricas rodeando los ornas o acrales, asociados con la pared celular y la cutícula de tejidos epidérmicos, como la cáscara de las frutas. (22,23)

Tomando en cuenta las distintas localizaciones de la LTPs se sugieren distintas funciones en la fisiología de las plantas, entre las que se pueden incluir: la síntesis de cutina, beta- oxidación,

embriogénesis somática, señalización de las plantas, protección contra fitopatógenos, y de particular interés para este trabajo como alérgenos. (23)

La estructura primaria de las LTPs maduras de ambos subgrupos comprende la única cadena polipeptídica que contiene de 90 a 95 residuos de aminoácidos en el caso de la familia LTP1 y aproximadamente 70 residuos en la familia LTP2. Entre estos hay 8 residuos de cisteína estrictamente conservados, los cuales, forman los cuatro puentes de disulfuro intracadena. (22)

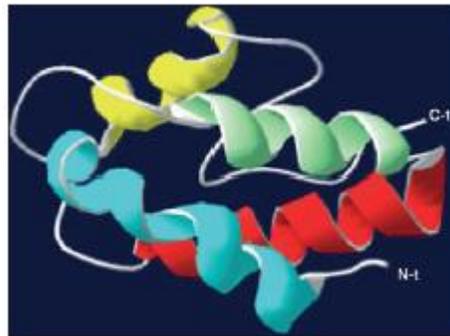


Imagen1. Estructura tridimensional de LPT se muestran las 4  $\alpha$ - hélices en distintos colores. (Tomado de G. salcedo, R. Sanchez Monge A.Díaz – Perales, G. Garcia- Casado and D. Barber Plant non specific transfer proteins as food and pollen allergens. Clin Exp. Allergy 2004; 34 1336-1341)

La estructura secundaria de la familia de las LTP1 se compone de 4  $\alpha$ -hélices y una cola larga carboxiterminal que esta desprovista de una estructura secundaria definida, excepto por la presencia de un cambio de la hélice 310. La familia de LTP2 sigue el mismo patrón estructural secundario como la familia LTP1 pero presenta tres  $\alpha$ - hélices y una región que contiene 2 hélices de un solo sentido. Mientras que, la cola carboxiterminal no presenta ninguna estructura secundaria definida. (22) La estructura tridimensional de la familia de LTP1, muestra una estructura compacta y globular que es estabilizada por los puentes de disulfuro. (22) Mientras que la estructura tridimensional de la familia de la LTP2 ha demostrado una estructura terciaria similar incluso con la superposición de algunos elementos de estructura secundaria. (23)

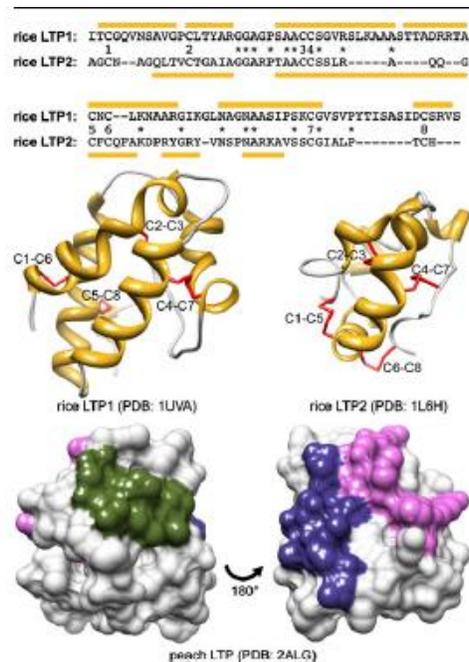


Imagen 2. Características estructurales de las LTPs. Comparación de la estructura primaria y secundaria de la LTP1 y LTP2 del arroz que revela que las subfamilias de LTP exhiben menos del 30% de homología de secuencia pero comparten un pliegue similar  $\alpha$ -hélice (Remarcado en amarillo) que es estabilizado por 4 uniones disulfuro (En rojo). Los aminoácidos idénticos se marcan con asterisco y los residuos de cisteína mostrando el típico patrón de prolamina (C-X<sub>n</sub>- C-X<sub>n</sub>- CC-X<sub>n</sub>- C-X-C -X<sub>n</sub>- C-X<sub>n</sub>-C) que son numerados subsecuentemente del 1 al 8. Los epitopes de unión lineal a IgE de la LTP del durazno son expuestos en la superficie del alérgeno e ilustrados en verde (Pru p3<sub>11-20</sub>), azul (Pru p3<sub>31-40</sub>), y morado (Pru p3<sub>71-80</sub>) respectivamente. (Modelos tomados de la base de datos de estructura de proteínas <http://www.pdb.org> y visualizados usando el programa quimera <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera>)

La característica estructural más importante de la familia de LTP1 es la presencia de una cavidad flexible hidrofóbica en una forma de túnel que corre a través de los ejes de la molécula. La cavidad semejante a un túnel es cubierta con una cadena lateral de aminoácidos, la cual le confiere un carácter hidrofóbico a la cavidad, que tiene también dos entradas una pequeña y otra grande y posee dos aminoácidos cargados uno Agr 44 y uno Lys35, los cuales se localizan estratégicamente en la entrada más grande de la cavidad hidrofóbica indicando un posible papel en la interacción con lípidos (22) Las moléculas de lípidos interactúan con la proteína más grande de la entrada y sus porciones hidrofóbicas se mantienen enterradas dentro de la cavidad mientras

que la porción carboxilada se mantiene volteada hacia o expuesta al solvente. Esta estructura en la familia LTP2 es una caja triangular hueca en lugar de un túnel y cubierta de aminoácidos tales como Ala, Cys, Ile, Leu, Phe y Val. (22) El volumen de la cavidad de ambos grupos puede incrementarse o contraerse para acomodar mejor la molécula hidrofóbica y esta plasticidad es la responsable de la falta de especificidad en la habilidad de transporte de lípidos. (22) La estructura primaria de LTP1 presenta algunos aminoácidos que son relativamente conservados. De estos un residuo aromático, un intento del residuo carboxiterminal de la región de la posición próxima a 79. (22) En la estructura tridimensional este residuo es posicionado como la entrada larga de la cavidad hidrofóbica y éste ha ido mostrando que interactúa con los ácidos grasos estabilizando la unión entre el péptido y la molécula hidrofóbica por un hidrogeno unido que está formado entre el hidroxilo, el intento y el grupo carboxilo de la cabeza polar del lípido. Los ácidos grasos deben tener entre 16 y 18 carbonos para alcanzar al residuo intento, posiblemente explicando la preferencia de unión en relación con la estabilidad de la moléculas de tal tamaño y como los ácidos grasos de 20 a 22 carbonos no interactúan fuertemente con las LTPs. (22,23) Otro residuo a remarcar es el Ala que relativamente conserva la posición 66 en la estructura de LTPs1. Un hidrogeno unido entre Ala que relativamente se conserva en la posición 66 en la estructura primaria de la LTPs1. Un hidrogeno se une entre este Ala y el grupo hidroxilo de ácidos grasos tales como el ricinoleato (C18:1,9. 12-OH) que estabiliza la unión de grupos hidroxilo y cetoxilo. (22)

En el caso de la familia de LTP2 estas características no se han encontrado. (23)

La expresión de LTPs1 en la flores y sus órganos varía entre las diferentes especies, especialmente porque la expresión de LTPs en las flores se relaciona con la posible asociación y facilitación con otras proteínas no caracterizadas, la adherencia del polen al estigma y, por ejemplo, durante la elongación del polen en *Lilium longiflorum*. (23) Por otro lado es importante comentar las diferencias entre los niveles de los genes de transcripción durante los diversos estadios y condiciones fisiológicas. Es así, como, los genes de LTP son también responsables a cambios ambientales tales como la sequía, las heladas, estrés de sal y también de la infección con

patógenos bacterianos y por hongos. Las moléculas de señalización, tales como el ácido abscísico, ácido salicílico, etileno y metil jasmonato están involucradas en la vía de señalización responsable de la expresión de genes de LTPs. (22,23) En el caso de la familia de LTP2, Se ha demostrado la acumulación de los genes de transcripción LTP2 en las semillas secas de plantas de arroz. Este gen también reacciona a agentes que generan estrés osmótico, como por ejemplo el ácido abscísico, clorato de sodio y manitol. Estos datos podían evidenciar que las LTPs pueden ser responsables de la adaptación de las plantas al estrés, especialmente el generado por el agua. (22) Otras actividades atribuidas a las LTPs es su actividad antimicrobiana, las cuales se descubrieron por el tamizaje de extractos proteicos de plantas, para encontrar proteínas que puedan inhibir el crecimiento de fitopatógenos *in vitro*. Lo que ha llevado a la hipótesis de que este efecto podría deberse a la interacción de la LTPs con las membranas biológicas, posiblemente llevando a la permeabilización debida a la pérdida de la integridad de la membrana. De hecho, las LTPs1 han mostrado la interacción con algunas membranas celulares como en las monocapas compuestas de dipalmitoilfosfatidilglicerol y las grandes vesículas unimamelaes llenas con medios fluorescentes. (22,23)

### **1.3.- LAS LTPS COMO ALERGENOS.**

En la actualidad, se han descrito más de 100 LTPs y para el año 2011 se identificaron a 63 como alergénicas, 46 de ellas expresadas en partes comestibles de las plantas. (2) Son varias las características fisicoquímicas de las LTPs que pueden determinar su variabilidad en sus patrones de sensibilización, entre los que se encuentran, el hecho de que estas proteínas se concentran más en la cáscara de las frutas y menos en la pulpa. (26) Lo que podría explicar por qué muchos pacientes alérgicos a las LTPs toleran las frutas peladas. (27) Así mismo, las LTPs son resistentes al calor, por lo que los métodos de preservación entre las proteínas nativas y la comida procesada pueden desencadenar distintos patrones de sensibilización que podrían explicar por qué algunos pacientes son alérgicos no sólo a los alimentos frescos. (2) En humanos se piensa que las LTPs pueden contribuir a un síndrome primario de alergia alimentaria o a un síndrome asociado a polen-alimentos. (2) Cabe mencionar que la alergia primaria a alimentos se acompaña de una alta

posibilidad de síntomas alérgicos severos, presentándose incluso con alimentos procesados, por ejemplo, las LTPs en productos de tomate sobreviven al procesamiento comercial y desencadenan pruebas cutáneas positivas en pacientes sensibilizados al tomate. (28)

Otra característica relevante es que la región de unión a IgE de las LTPs resiste a la degradación por calor, digestión por pepsina y proteólisis gastroduodenal.(29-31) De hecho se cree que esta resistencia, incrementa la habilidad de las LTPs para potenciar la sensibilización alérgica e incrementa la severidad de los síntomas alérgicos. (2) Como alérgenos, se han reportado en frutas de Rosacea, en frutas de vitácea, y en otras plantas como los *Asparragus officinalis*, *B. Oleácea* var. *Capitata* y *Z. mays*. Esto ha sido demostrado porque las LTP son relativamente estables, resistentes a la desnaturalización térmica y química así como a la digestión enzimática. Estas características fisicoquímicas estables les permiten a estos péptidos alcanzar el intestino de mamíferos en una forma inmunogénica, aunque la capacidad de las LTPs para sensibilizar vía el tracto gastrointestinal no ha sido del todo entendida, se cree que una vez presentes en el tracto gastrointestinal en una forma inmunogénica son libres de interactuar con el sistema inmune intestinal de individuos sensibilizados. Las LTPs comparten algunas características con otras proteínas alérgicas como su capacidad de unirse a ligandos relacionados con la parvalbumina del pescado y la caseína de la leche para fijar iones de  $Ca^{+2}$ , volviéndose más estables. (22-25,32) Así mismo, sus péptidos se fijan a la fosfatidilcolina, un surfactante fisiológico que es secretado por la mucosa gástrica y también por la bilis, esta unión también las protege de la degradación enzimática, disminuyendo la degradación de las LTPs, como se ha visto en el caso de la uva. (23)

**Tabla 1. Miembros de la familia LTP identificados como alérgenos. (Unión Internacional de sociedades inmunológicas, Subcomité de nomenclatura de alérgenos)**

| NOMBRE DE LA ESPECIE                | ALERGENO | PROTEINA | PESO MOLECULAR<br>Kd |
|-------------------------------------|----------|----------|----------------------|
| brassica oleraceae<br>repollo       | bra o3   | LPT      | 9                    |
| zea mays<br>maíz                    | zea m14  | LPT      | 9                    |
| corylus avellana                    | cor a 8  | LPT      | 9                    |
| fragaria ananassa<br>fresa          | fra a3   | LPT      | 9                    |
| malus domestica<br>manzana          | mal d3   | LPT      | 9                    |
| prunus armeniaca<br>chabacano       | pru ar   | LPT      | 9                    |
| prunus avium<br>cereza              | pru av3  | LPT      | 10                   |
| prunus domestica<br>ciruela         | pru d3   | LPT      | 9                    |
| prunus pérsica<br>durazno           | pru p3   |          |                      |
| asparagus officinalis<br>esparrago  | aspa o1  | LPT      | 9                    |
| lactuca sativa<br>lechuga           | lac s1   | LPT      | 9                    |
| vitis vinífera<br>uva               | vit v1   | LPT      | 9                    |
| citrus limon<br>limón               | cit l3   | LPT      | 9                    |
| citrus sinensis                     | cit s3   | LPT      | 9                    |
| lycopersicon esculentum<br>jitomate | lyc e3   | LPT      | 6                    |
| jugans regia<br>nuez                | jug r3   | LPT      | 9                    |
| apium graveolens<br>apio            | api g2   | LPT      | 9                    |
| daucus carota<br>zanahoria          | dau c3   | LPT      | 9                    |
| cebolla<br>allium cepa              | all c3   | LPT      | 9                    |

Otra característica relevante son las diferencias geográficas, se ha descrito que las reacciones alérgicas severas a LTPs predominantemente ocurren en el área mediterránea, siendo inusuales en países nórdicos europeos. (33) Un estudio epidemiológico a gran escala que incluyó 25,000 italianos mostró que la severidad a la alergia a LTPs se correlacionó de manera inversamente proporcional con la latitud, sugiriendo la hipótesis de que la variabilidad regional a la exposición de polen y los hábitos dietéticos podrían explicar las diferencias regionales. (34) Por lo que algunos autores postulan que las LTPs podrían causar sensibilización a través de la inhalación de partículas alimentarias dispersas en el aire. (33) Sin embargo las LTPs no se comportan de una

manera homogénea desde el punto de vista inmunológico y clínico, ya que se ha evidenciado asma y rinoconjuntivitis tras la inhalación de alimentos no procesados (35) y han habido reacciones de anafilaxia tras la ingesta de bayas Goji, (36) arándano, (37) manzana, (38) jitomate (39) semilla de girasol, (40) trigo, (41) lechuga, (42) cerveza (43) y vino. (44) También, se ha asociado la urticaria crónica con la sensibilización a LTPs. (45)

En la búsqueda de exacerbantes a las reacciones alérgicas tras la ingesta de alimentos ricos en LTPs, Arena postuló en un estudio publicado en 2010, que el ayuno podría actuar como un factor de riesgo para anafilaxia, generando la hipótesis que el tracto gastrointestinal vacío podría generar una absorción más rápida del alérgeno; que la pepsina podría degradar la matriz alimentaria más rápidamente incrementando la exposición de la mucosa gástrica con el alérgeno. (46) Otros amplificadores de las reacciones alérgicas a LTPs, son las bebidas alcohólicas, los analgésicos no esteroideos, que podrían acelerar la absorción intestinal o hacer más fácilmente excitables a los mastocitos a estas proteínas. (47)

Por otro lado se ha demostrado reactividad cruzada y/o cosensibilización entre las LTPs del apio, polen de artemisa y durazno, sugiriendo que la sensibilización a alérgenos alimentarios puede ser mediada por LTPs del polen. (46)

Las LTPs se han asociado con una variedad de alergias a alimentos particularmente con las Rosáceas. (Manzana, pera, durazno) Siendo el prototipo de LTP alergénico la proteína del durazno Pru p3. En 1999 un grupo de científicos españoles identificó LTPs de 13 – kDa en pacientes con alergia a manzana y durazno que no se asociaron con polinosis a abedul, generando la teoría de que dada la distribución ubicua en tejidos de múltiples plantas, las LTPs constituyen un tipo de panalergeno. Describiéndose incluso reactividad inmunológica cruzada entre LTPs derivadas de alimentos no relacionados, como la avellana, el cacahuate y la nuez. (48,49)

Se han descrito altas concentraciones de LTPs de durazno en el vello del durazno, sugiriendo que éste actúa como sensibilizante y que la pérdida de este vello durante el procesamiento y la manipulación previa al consumo podrían contribuir a las diferencias geográficas de la alergia a LTPs.(50) Por otro lado, en 2006 Pasquato y colaboradores describieron la estructura

tridimensional cristalizada de Pru p3 que mostró un alto grado de conservación de la región de unión a IgE que probablemente contribuya a la reactividad clínica compartida entre varios alimentos derivados de las plantas. (51) A este respecto, en 2008, Borghesan (33) describió el caso de un paciente expuesto a altas cantidades de durazno, desarrollando síntomas de rinitis y 6 meses después reacciones alérgicas severas a alimentos como: durazno, avellana, cacahuete, chabacano, ciruela y jitomate; al realizarle ensayos de inmunoblot con inhibición competitiva, se demostró reactividad exclusivamente contra la LTP del durazno. Concluyendo con esto que la exposición a la LTP del durazno, presente en las capas externas del fruto, pudo sensibilizar al paciente a través del tracto respiratorio y posteriormente desarrollar alergia alimentaria a otros alimentos. (33)

Se han realizado estudios de distribución geográfica a la alergia a Rosáceas demostrando cinco patrones distintos: alergia a proteínas PR-10, profilinas y LTPs. Siendo en el área mediterránea la sensibilización a LTPs, cosensibilización a LTP y profilinas, o monosensibilización a profilinas, los patrones de expresión dominantes. Las razones para estas discrepancias son desconocidas y los patrones de sensibilización fueron consistentes con individuos alérgicos a pólenes y no alérgicos a estos, aunque aparentemente sí había una asociación entre la sensibilización a durazno y a LTPs (52) Son varios los alimentos, que pueden desencadenar manifestaciones clínicas y un pobre control del asma y la Rinitis Alérgica y que usualmente no se conocen alergénicos, tales como otros miembros de las familias de las Rosáceas, entre los que se encuentran: Chabacano, (53) Cereza, (54) Ciruela, (55) Frambuesa, (56) Mora, (57) y Pera. (58) También se han reportado manifestaciones clínicas del síndrome de alergia oral tras la ingesta de naranja (*Citrus sinensis*) y se ha evidenciado reactividad cruzada entre alérgenos de limón (*Citrus limon*) y naranja (*Citrus Sinensis*) con Prup3. (59) Igualmente, se han reportado reacciones anafilácticas tras la sensibilización a la LTP de la mandarina (*Citrus reticulata*) (60)

Otras manifestaciones alérgicas como urticaria, SAO y síntomas gastrointestinales se han descrito en pacientes sensibilizados a LTPs del kiwi, (*Actinidia chinensis*; *Actinidia delíciosa*) (61) así como anafilaxia desencadenadas por las LTPs de la mora, (*vaccinium myrtillus*) (42) en 2009, se

describió un caso de anafilaxia tras la ingesta de pitaya, fruto del cactus *Hylocereus undatus* (Flora nativa altamente prevalente en nuestro país) y tras análisis por Western blot, secuencia de aminoácidos y comparación de bases de datos, detectaron que el desencadenante fue una LTP y que la sensibilización podría generarse por la exposición del polen. (62) Se ha descrito anafilaxia tras la ingesta de granada (*Punica granatum*) y tras el análisis del suero por medio electroforesis de proteínas e inmunnoblot reactividad contra una proteína de 9kDa que fue completamente inhibida por la LTP recombinante de la avellana. Encontrándose también reactividad cruzada con el cacahuate, durazno, manzana y extracto de árboles (63) subsecuentemente se aislaron y caracterizaron dos LTPs derivadas de la granada usando cromatografía de intercambio de cationes y espectrofotometría de masas. (64) A su vez, el jitomate (*Lycopersicon esculentum*) se ha asociado con anafilaxia usando inmunoensayos de inhibición. (39) Más aún, silenciando la LTP del jitomate por ingeniería genética demostró un descenso de la reactividad de las pruebas cutáneas en pacientes con alergia al jitomate. (65) También se ha asociado la alergia a la uva con la alergia al vino, manifestada por urticaria, edema laríngeo, anafilaxia, SAO y anafilaxia inducida por el ejercicio. Siendo en 2003 cuando Pastorello identificó la endoquitinasa 4, una LTP usando espectrofotometría de masas, inhibición por inmunnoblot y HPLC encontrando sensibilidad cruzada con Rosaceas y pólenes. (66) Subsecuentemente se encontró que la alergenicidad de la LTP es altamente resistente a la digestión gástrica y duodenal, postulando que esta resistencia puede incrementar la habilidad de las LTPs para causar reacciones alérgicas mostrando que la distribución en el vino depende de su variedad, con sólo algunos vinos tintos conteniendo LTPs. (67,68) Por otro lado, el plátano se ha asociado con alergia al látex y en pacientes sensibilizados a pólenes, ha generado: SAO, urticaria, alteraciones gastrointestinales, urticaria, angioedema y anafilaxia, encontrándose reactividad cruzada entre la LTP recombinante del plátano con el Pru p3 (69) En este momento es importante mencionar que hay vegetales que contienen LTPs asociados con reacciones alérgicas severas. Particularmente los vegetales del orden de los Apiales, entre los que se encuentran la LTP del Apio (*Apium graveolens*) Api g2 el cual, cruza altamente con Pru p3 y el polen de artemisa. En el orden de los apiales, también se encuentra el perejil, que se le asocia con edema facial, rinoconjuntivitis, prurito orofaríngeo, otico, palmas y

plantas, encontrándose una LTP de 12 kDa, la cual a través de inmunoblot, reacciona con Pru p3. (70) Mientras que en otro paciente con rinoconjuntivitis, dermatitis de contacto y asma se demostró una sensibilización a LTP de la cebolla, que demostró reactividad cruzada con Pru p3 del durazno y Art v3 de artemisa usando ensayos de inhibición competitiva e inmunoblot. (71) Así mismo, se identificó y caracterizó la LTP del espárrago de suero de 18 pacientes con asma, anafilaxia y/o urticaria de contacto tras la ingesta de espárrago. De igual manera, se encontró positividad en pruebas cutáneas en 50% con este LTP purificado con secuencias similares de aminoácidos N-terminales con una historia clara de hipersensibilidad tipo I a la lechuga con Pru p3. Hartz y colaboradores caracterizaron Lac s 1 una LTP el mayor alérgeno de la lechuga usando el suero de 29 pacientes. (72) En el caso del repollo (*Brassica oleracea*) se identificó a su alérgeno mayor como una LTP, a través de HPLC, secuencia de aminoácidos, espectrofotometría de masas inmunoblot e inmunoCAP en pacientes con anafilaxia tras la ingesta de repollo. (73) A su vez, se han asociado alergias a LTPs con semillas, nueces y granos, encontrándose una alergia a LTP de la cebada a través de pruebas cutáneas y serológicas en pacientes con alergia a la cerveza. (74) Por otro lado, en 3 pacientes con rinoconjuntivitis o asma tras inhalar arroz (*Oryza sativa*) se encontró IgE específica contra arroz y durazno ya que la LTP del arroz tiene una homología del 53% con Pru p3, sin embargo, los tres pacientes toleraron el arroz hervido, generando la teoría de que las LTPs del arroz se modifican al cocinarse y que la vía de inhalación puede predisponer a reacciones sistémicas. (75) Otra LTP asociada con asma es la del trigo Tri a 14 tras inhalación y anafilaxia posterior a su ingesta. (41) También, Pastorello demostró que el mayor alérgeno del maíz, una LTP era responsable de síntomas sistémicos, demostrando sensibilización a Zea m 14 en pacientes con SAO edema glótico, urticaria, angioedema, disnea, choque anafiláctico, asma, asma inducida por el ejercicio. (76) En otro estudio de seguimiento, demostró que la LTP del maíz era estable al calor y que era capaz de generar unión a IgE después de una cocción de 100°C. (77) Otros autores, han encontrado alergia a castaña sin alergia al látex o frutas, lo cual lo asociaron a Cas 8, (LTP) en 12 pacientes con síntomas de anafilaxia, anafilaxia inducida por el ejercicio, SAO y angioedema encontrando reactividad a esta LTP sin respuesta a las quitinasa típicamente encontradas en pacientes con síndrome de alergia al látex. (78) Mientras que en 2004, una LTP

de la avellana fue identificada usando el suero de 26 pacientes españoles sin evidencia de alergia al abedul, los síntomas en estos pacientes fueron de urticaria, angioedema, SAO, anafilaxia y anafilaxia inducida por el ejercicio. Esta proteína fue identificada por inmunoblot, clonación, exámenes de inmunoabsorbencia e inhibición por inmunoblot. (79) En otro estudio se demostró que la reactividad de las células T a la castaña fue dirigida predominantemente por reactividad cruzada de la región inmunodominante del durazno Pru p3. Generando la hipótesis que la sensibilización a la castaña fue causada por sensibilización a Pru p3. Otra alergia a la avellana (*Juglans regia*) que se caracteriza por dermatitis atópica, angioedema, acidez gástrica, náusea, prurito faríngeo se asoció con sensibilización a la LTP a Jug r3 en 46 pacientes italianos, encontrándose sensibilización a otras LTPs incluyendo arándano, cereza, ciruela, manzana, uva, maíz, concluyendo que el durazno fue el sensibilizante primario. (80) En el caso de la almendra la LTP Pru du3 ha sido asociada con edema de párpados, y dermatitis de contacto, usando IgE específica e inmunoblot. (81) A diferencia de otros alimentos que hemos mencionado, en el caso de un alérgeno alimentario frecuente el cacahuate, se ha encontrado la sensibilización a la LTP Ara h9 especialmente en población mediterránea, usando el suero de 42 pacientes en un estudio se caracterizó Ara h9 (82). En España, 60% de los pacientes alérgicos a cacahuate son alérgicos a la LTP Ara h9, en cambio, en Estados Unidos (País descrito con la mayor prevalencia de alergia al cacahuate) la mayoría de los pacientes alérgicos al cacahuate están sensibilizados a proteínas que no pertenecen a LTPs, Ara h1, Ara h 2 y Ara h3. Concluyendo estos autores que la alergia al cacahuate tiene un patrón inmunológico variable basado en la geografía, por diferentes exposiciones geográficas al polen y tradiciones culinarias. (82-84) También las lentejas (*Lens culinaris*) han sido asociadas con alergia a LTP, usando el suero de 10 pacientes con alergia a lentejas, se encontró sensibilización a la LTP natural de las lentejas que fue inhibido por el Pru p3 recombinante. (85) Mientras que Pastorello en 2010, caracterizó una LTP de la judía verde asociada a reacciones alérgicas sistémicas en 5 pacientes. (86) Así mismo se han asociado síntomas gastrointestinales, respiratorios y síntomas intertegumentarios de anafilaxia debidos a LTPs de semillas de girasol. (40) Por otro lado con tecnología de DNA recombinante se ha clonado, secuenciado y reproducido recientemente Sin a 3, una LTP de la mostaza usando el

suero de 15 pacientes con alergia a mostaza y Rosacea con datos de SAO, urticaria de contacto, asma, rinoconjuntivitis y síntomas digestivos, los autores demuestran una secuencia de homología del 54% una reactividad cruzada con Prup3 de durazno (87)

#### **1.4.- LAS PROFILINAS**

Son pequeñas proteínas fijadoras de actina, expresadas de modo ubicuo en todas las células eucariontes. (18) Esta familia de proteínas en las plantas comparten cerca de 70% de homología en la secuencia de los aminoácidos entre ellas, tienen una estructura globular con 7 bandas centrales  $\beta$ - antiparalelas englobadas por  $\alpha$ - hélices. (18) Se considera que son proteínas citosólicas de 12 a 15 kd, que se unen a la actina polimérica y a otros ligandos, en los fosfatos de fosfatidilinositol y diversas proteínas regulatorias que contienen estrechos ricos en prolina. (88)

Las profilinas se han considerado un factor predominante en la regulación de la dinámica de la actina del citoesqueleto durante procesos como movimiento celular, citósolicos y señalización (88)

Filogenéticamente pueden dividirse en dos grupos:

El primero en vertebrados y virus y el segundo en invertebrados, protozoarios, plantas y hongos. (89) Siendo baja la similitud entre las profilinas de vertebrados y otros organismos. Sin embargo, las estructuras tridimensionales de todas son extremadamente similares, (90) éstas se pliegan en estructuras globulares compactas mixtas  $\alpha/\beta$ .(90)

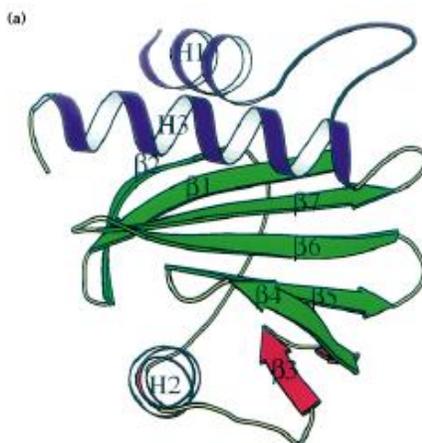


Figura 3.- Estructura de la profilina del abedul. La molécula se construye alrededor de una hoja central de 6 cadenas antiparalelas  $\beta$ - antiparalelas (verde) Una cara de la hoja es ocupada por N- terminal (H1) y C- terminal (H3)  $\alpha$ -hélices(azul) mientras que la otra cara es empaquetada contra dos 2 hojas más pequeñas cableadoras y una sola hélice (H2) rojo. El segmento negro representa el asa de 9 aminoácidos. Esta orientación muestra la superficie de unión a la actina de la profilina, el cual es predominantemente compuesto por la hélice C-terminal (H3) y el botón de tres cadenas ( $\beta 4$ ,  $\beta 5, \beta 6$ ) de la hoja central. Las cadenas  $\beta 3$  y el inicio de  $\beta 4$ , son mostrados en rojo para remarcar el hecho de que son aproximadamente perpendiculares a la hoja central de 6 cadenas  $\beta$ . (Tomada de **Alexander A Fedorov, Tanja Ball, Nicolle Mahoney, Rudolf Valenta and Steven C Almo. The molecular basis for allergen crossreactivity: crystal structure and epitope mapping of pollen birch profilin 15 January 1997 5:3345**)

Se ha analizado el genoma de la mayoría de los organismos encontrándose distintas isoformas de profilinas. En los vertebrados se vio que hay 4 isoformas con secuencias altamente divergentes. Las isoformas I a III son específicas de los vertebrados y originadas temprano en la evolución de estos organismos, mientras que la profilina IV es similar a las de los invertebrados. (91) Estas isoformas muestran patrones de expresión tisular específica. (92) Las profilinas de poxvirus son similares en secuencia de la profilina III y se piensa funcionan en el metabolismo de fosfato de inositol de la célula huésped. (92) En varios organismos invertebrados, los genes de la familia de profilinas fueron caracterizados. (92) Por ejemplo, los genomas de hongos aparentemente contienen una sola isoforma. La levadura del limo *Dictyostelium discoideum* expresa tres profilinas bioquímica y funcionalmente distintas. (89) La expresión de 3 isoformas órgano específicas se mostraron también en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. (93) Mientras que las isoformas de las plantas muestran baja divergencia en sus secuencias. En el genoma de *Arabidopsis*, se

encontraron 8 a 10 genes de profilinas. (94) Los cuales fueron clasificados en dos grupos: uno expresado en tejidos somáticos y el otro, expresados exclusivamente en el desarrollo tardío del polen. (94,95) Con base en múltiples secuencias de alineamientos se propuso una antigua división entre las isoformas específicas constitutivas y polen específicas. (94)

Las profilinas alergénicas son encontradas en plantas florecientes. Dada su gran secuencia de conservación constituye una familia de alérgenos de alta alergenicidad cruzada en pólenes monocoides y dicoides, alimentos planta y Hevea látex. (96,97) Interesantemente las profilinas no alergénicas del polen de coníferas son conocidos, similarmemente las profilinas de otras fuentes no planta han sido identificados como alérgenos. (97)

Sin embargo, habrá que tomarse en cuenta el hecho de que las profilinas son componentes ubicuos del citoesqueleto de eucariontes. Las proteínas de esta familia funcionan como secuestradoras de actina (98) y desempeñan un papel importante durante la reacción acrosomal del esperma equinodérmico. (99) Más aún las profilinas participan en la vía del fosfoinositol, durante la transducción de señales y el reensamblaje del citoesqueleto. (100,101) Lo que genera la hipótesis que estas proteínas constituyen una función en la fertilización de las plantas, comportándose como panalergenos. (99)

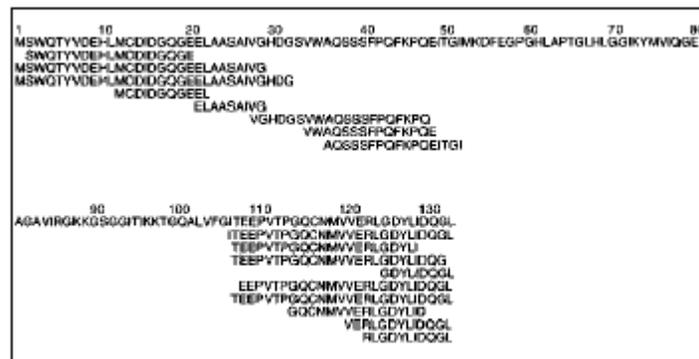


Figura 4. Que muestra los sitios de unión a IgE de la secuencia de aminoácidos de longitud total de la profilina del abedul, la cual es exhibida en la parte superior (Código de una sola letra) y a los residuos se les asignó un número. Los epitopes IgE- reactivos experimentalmente determinados están mostrados abajo. (Tomado de [Alexander A Fedorov, Tanja Ball, Nicolle Mahoney, Rudolf Valenta and Steven C Almo. The molecular basis for allergen crossreactivity: crystal structure and epitope mapping of pollen birch profilin 15 January 1997 5:3345](#))

### **1.5.- LAS PROFILINAS COMO ALERGENOS.**

Las profilinas dentro del área de la alergología fueron identificadas en un inicio como un determinante alérgico menor en el polen de Abedul Bet v2 y posteriormente se vio su fuerte reactividad cruzada alérgica, quizás por su alta homología secuencial que va del 50 al 80% (9,102) Es decir, son alérgenos prominentes que pueden aislarse del polen de árboles (Betula verrucosa, Abedul) de polen de pastos (Phleum pratense, Timothy grass) y malezas (Artemisa vulgaris. Murgwort). La presencia de profilinas podría explicar la cosensibilización a plantas, frutas y vegetales distantemente relacionadas. (103) De hecho, los pacientes alérgicos al polen de pastos, reaccionan a la profilina del apio (Api g4) y a la zanahoria, se han identificado otras profilinas homólogas en la avellana, manzana, papa Lichi y tomate en pastos Phl p12, en olivo Ole e 2 y en Rosaceae manzana Mal d4. (102-105) Aunque sólo del 10 al 20% de los pacientes alérgicos a pólenes están sensibilizados a profilinas. (106-109) Se cree que reaccionan ampliamente al polen y a plantas – alimento, ya que se ha descrito su papel en el síndrome artemisa-abedul- apio- especias. (106-109) Incluso en 2002 Marjolein y colaboradores describen una prevalencia de sensibilización a profilinas hasta de un 71%, explicando que la prevalencia real puede estar subestimada. (110)

Aunque las profilinas como alérgenos alimentarios por lo general generan síntomas compatibles con SAO, existen estudios en los que se han evidenciado a las profilinas como desencadenantes de respuestas nasales y bronquiales, en pacientes alérgicos a aeroalergenos sensibilizados a profilinas, por lo que se consideran un alérgeno respiratorio. (103) Se han determinado que existen mayores concentraciones de profilinas en el polen de pastos que en árboles y en malezas, es más, se han reportado altas prevalencias de sensibilización a profilinas y alergia a los pastos. (111,112) En conclusión, las profilinas son consideradas panalergenos que sensibilizan predominantemente a través de pólenes. La importancia clínica de la unión de las profilinas a IgE no está clara, hay evidencia de reactividad alérgica cruzada incompleta en algunas profilinas. (113,114)

**Tabla 2. Miembros de la familia de Profilinas identificados como alérgenos. (Unión Internacional de sociedades inmunológicas, Subcomité de nomenclatura de alérgenos)**

| NOMBRE DE LA ESPECIE                   | ALERGENO | PROTEINA  | PESO MOLECULAR Kd |
|--|----------|-----------|-------------------|
| apium graveolens<br>apio               | api g 4  | profilina |                   |
| daucus carota<br>zanahoria             | dauc 4   | profilina |                   |
| corylus avellana<br>avellana           | cor a 2  | profilina | 14                |
| fragaria<br>fresa                      | fra a 4  | profilina | 13                |
| malnus domestica<br>manzana            | mal d 4  | profilina | 14                |
| pyrus communis<br>pera                 | pyr c4   | profilina | 14                |
| prunus avium<br>cereza                 | pru av4  | profilina | 15                |
| prunus dulcis<br>almendra              | pru du4  | profilina | 14                |
| prunus persica<br>durazno              | pru p4   | profilina | 14                |
| musa x parasidica                      | mus xp1  | profilina | 15                |
| ananas comosus<br>piña                 | ana c1   | profilina | 15                |
| citrus sinensis<br>naranja             | cit s2   | profilina | 14                |
| litchi chinensis<br>lichi              | lit c1   | profilina | 15                |
| glycine max<br>soya                    | gly m4   | profilina | 14                |
| capsicum annum<br>pimiento             | cap a2   | profilina | 14                |
| lycopersicon<br>esculentum<br>jitomate | lyc e1   | profilina | 14                |
| cucumis melo<br>melón                  | cuc m3   | profilina | 14                |

En contraste con las LTPs, las profilinas tienden a producir síntomas más leves, lo que podría deberse a su sensibilidad a la proteólisis por quimasas, llevando a una disminución de la reactividad con IgE. (114) No obstante, se han descrito reacciones sistémicas atribuibles a las profilinas pero aún falta evidencia sólida para este punto, ya que la determinación de IgE específica para profilinas se ha reportado con poca relevancia clínica para manifestaciones sistémicas. (113)

Todos estos datos advierten la necesidad de hacer énfasis en el hecho de que existen diversos factores no reconocidos que exacerbaban los padecimientos alérgicos respiratorios, tal es el caso de la alergia alimentaria, por lo que debe ser identificada para obtener un exitoso control de estos padecimientos. (1)

Es por ello que consideramos de capital importancia realizar un estudio observacional, descriptivo de las características clínicas, sensibilización a aeroalérgenos, sensibilización a frutas y vegetales asociadas a la alergia alimentaria, en nuestro medio, buscando caracterizar la sensibilización a LTPs y profilinas.

México, al ser una nación pluricultural y de enorme diversidad ambiental, tiene gran variedad de patrones dietéticos a lo largo de su geografía; por tanto, es importante contar con la mayor cantidad de información de patrones alimenticios de nuestra población, porque incluso, es probable que varíe mucho entre las distintas zonas del país y, actualmente carecemos de estudios que analicen particularmente a las profilinas y a las LTPs en nuestro país.

De hecho, sólo hay dos estudios en México de alergia alimentaria, en uno, los alimentos positivos más frecuentes fueron: leche y sus derivados, huevo, atún, chile, cacao, fresa, camarón y frijol. Estos datos se obtuvieron mediante revisión de los reportes de pruebas cutáneas, sin tomar en cuenta las manifestaciones clínicas y comorbilidades. (3)

Mientras que en otro ensayo se estableció el diagnóstico de alergia a alimentos en 60 casos. Los alimentos evaluados fueron: carne de res, cerdo, pollo y pavo; clara y yema de huevo; leche, caseína, queso, atún, sardina, robalo, camarón, manzana, pera, durazno, melón, sandía, papaya, naranja, limón, piña, fresa, mango, plátano, uva. (115)

Entre los alimentos con mayor frecuencia de alergenidad que podrían contener LTPs y profilinas (No buscado por los autores del estudio previo) fueron: frijol, soya, mango, fresa, cacahuate, naranja, plátano, uva, cebada y lechuga. (115) De las leguminosas y cereales, la soya fue la más frecuente, incluso más que el trigo y la cebada. (115) Ellos determinaron, que el frijol, la soya, el maíz, el chile y la mostaza tienen mayor importancia y sugieren como explicación su elevado

consumo entre la población mexicana, sin considerar a las proteínas (abundantes en estos alimentos) que nosotros nos propusimos estudiar. (115)

## **2.- JUSTIFICACIÓN.**

La alergia alimentaria se ha vuelto un problema de salud pública mundial, particularmente para los niños y adultos jóvenes, tan sólo en los Estados Unidos de América esta condición mediada de modo inmunológico, afecta al 5% de los niños y al 3 a 4% de los adultos. En varios países se ha reportado que la alergia alimentaria en adultos es desencadenada, de modo más frecuente por las frutas de la familia de la Rosaceae, dado que no existen terapéuticas que prevengan o curen la alergia alimentaria, el tratamiento incluye evitar el o los alérgenos. (116) Es prioritario conocer las características demográficas, el cuadro clínico y la sensibilización de los pacientes con alergias a alimentos, particularmente a proteínas con alta prevalencia a nivel mundial como las LTPs y profilinas en nuestro país, con la finalidad de establecer maniobras diagnósticas y terapéuticas, que nos permitan tener mayor control de las entidades alérgicas y de este modo mejorar la calidad de vida de los pacientes con sensibilización a estos agentes.

## **3.- HIPÓTESIS:**

La sensibilización a alimentos ricos en Lipoproteínas de Transferencia de lípidos y Profilinas en los pacientes atendidos en servicio de Consulta Externa de Alergia e Inmunología clínica del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER), es subdiagnosticado y se puede encontrar una asociación entre la sensibilización a los distintos alimentos ricos en profilinas y LTPs con la sensibilización a pólenes de árboles, malezas y pastos.

#### **4.- OBJETIVOS.**

##### *4.1.- Objetivo general:*

Determinar la prevalencia de sensibilización a alimentos - plantas ricos en LTPs y profilinas en los pacientes atendidos en el servicio de alergia e inmunología clínica del INER.

##### *4.2.- Objetivos particulares:*

- 1) Determinar la prevalencia de sensibilización a alimentos - plantas ricos en LTPs y profilinas en pacientes con diagnóstico de Asma, Rinitis Alérgica, Dermatitis atópica, SAO y Anafilaxia.
- 2) Establecer si existe una correlación entre la sensibilización a aeroalérgenos y la sensibilización a alimentos - plantas ricos en LTPs y aeroalergenos en pacientes con diagnóstico de asma, Rinitis Alérgica, Dermatitis atópica, SAO.
- 3) Determinar las manifestaciones sugerentes de trastornos gastrointestinales funcionales en pacientes con sensibilización a alimentos – plantas ricos en LTPs y profilinas.

#### **5.- METODOLOGÍA.**

Se realizó un estudio no aleatorizado unicéntrico, descriptivo, transversal y observacional, en el servicio de la consulta externa del departamento de Inmunología y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, durante el periodo comprendido de Marzo 2012 a Julio de 2013. Se reclutaron pacientes con síntomas sugestivos de alergia alimentaria, en sus variedades de SAO, anafilaxia y con datos clínicos sugestivos de trastornos gastrointestinales funcionales, determinados a través de los criterios de ROMA III. (Anexo1)

### 5.1.- población de estudio:

#### II. Tipo de población:

Pacientes de ambos géneros con edades entre 10 y 60 años de edad que acuden a la consulta de Alergia e Inmunología del INER para evaluar un componente alérgico de rinitis, asma, conjuntivitis, dermatitis y que manifestaron sintomatología sugestiva de alergia alimentaria. En el periodo de tiempo comprendido entre Febrero de 2012 a Julio de 2013.

#### III. Criterios de Inclusión:

- Pacientes referidos a la consulta de Alergia e Inmunología por algún otro servicio con diagnóstico de Asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica con síntomas sugestivos de alergia alimentaria, dentro de un rango de 10 a 60 años.
- Que firmaron el consentimiento informado.
- Que previamente a la realización de pruebas cutáneas no ingirieron antihistamínicos H1, los cuales debieron haberse suspendido con 10 días de anticipación, los antihistamínicos H2 y antidepresivos tricíclicos 2 días previos, los esteroides tópicos tres semanas antes y los esteroides sistémicos un mes.

#### IV. Criterios de exclusión

- Pacientes que a la exploración se auscultaron sibilancias o mencionaron disnea.
- Que no firmaron el consentimiento informado.

#### V. Criterios de eliminación

- Pacientes que no desearon participar en el estudio.

## VI. Tamaño de la muestra

Debido a que es un estudio descriptivo y transversal, no se requirió hacer cálculo de tamaño de muestra.

### *5.2- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO*

-Se verificó que todos los pacientes captados cumplieron con los criterios establecidos, así como la firma del consentimiento informado.

-A todos los pacientes durante la consulta se les diagnosticó y estadificó la severidad de cada una de las patologías (asma, rinitis alérgica, conjuntivitis y dermatitis atópica), se les realizó interrogatorio dirigido para determinar Síndrome de alergia oral, así como, datos sugerentes de anafilaxia tras la ingesta de algún alimento, a estos pacientes se les aplicaron los cuestionarios estandarizados para establecer sospecha diagnóstica de trastornos gastrointestinales funcionales, acorde a los criterios de ROMA III. (Anexo 1)

Posteriormente se realizaron pruebas cutáneas para aeroalergenos y alimentos con alto contenido de LPTs y profilinas de la siguiente manera:

#### - PRUEBAS CUTANEAS:

Previa explicación al paciente de la técnica se realizó interrogatorio con el objetivo de conocer si existió ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos (antihistamínicos H1, los cuales debieron haberse suspendido 10 días antes; antihistamínicos H2 y antidepresivos tricíclicos, en cuyo caso debieron haberse suspendido 2 días previos; los esteroides tópicos con una suspensión mínima de tres semanas antes y esteroides sistémicos, los cuales debieron haberse suspendido el mes previo a la realización del estudio).

Se realizó asepsia de la cara anterior de antebrazos, inmediatamente después se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evaluó la condición de dermografismo, de haber estado ausente se procedió a marcar de manera lineal la piel transversalmente al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en los extremos se aplicaron 43 alérgenos de la marca Alk-Abello (distribuidos de la siguiente manera: 16 árboles (*Betulaverrucosa* (Bv.), *Ligustrumvulgare* (Lv.), *Cupresusarizónica*, *Acacia* sp, *Quercus rubra* (Qr.), *Eucalyptus* sp, *Western juniperus* (Wj.), *Schinus molle*, *Fraxinus americana* (Fa.), *Ulmus* sp., *Juglans* sp, *Platanus* sp, *Prosopis* sp, *Acer negundo*, *Casuarina esquisetifolia*, *Populus* sp. 11 pastos (*Holcuslanatus*, *Sorghumhalapense*, *Dactylisglomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Agrostis alba*, *Anthoxanthumodoratum*, *Triticumaestivum*, *Cynodondactylon*, *Hordeumvulgare*, *Bromuspratensis* ). 7 malezas (*Salsolakali*, *Taraxacumofficinale*, *Artemisia vulgaris*, *Ambrosia trifida*, *Amarantusretroflexus*, *Rumexcrispus*, *Lambsquarter*), el resto de alérgenos Seran: Dermatophagoides pteronyssinus (Dpt.), mezcla 1:1 Dermatophagoides pteronyssinus y Dermatophagoides farinae (Df), cucaracha y epitelio de gato, bovino, perro, caballo, conejo. Como control negativo se utilizó solución fisiológica 0.9% y clorhidrato de histamina (1:1000) como control positivo, todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo dúo tip, inmediatamente se retiró el exceso de alérgeno en la piel, los diámetros de la roncha se midieron 20 minutos después de la aplicación, con regla graduada en milímetros considerando positivas aquellas reacciones que midieron más de 3 mm comparadas con el diámetro de la roncha provocada por el control negativo, el resultado se reportó en la hoja de captura de pruebas cutáneas. (Anexo 2).

Para la realización de la pruebas cutáneas de prick to prick utilizamos la técnica modificada de Pepys, en la cual, previa limpieza con alcohol de la piel intacta y sana de la cara anterior de los antebrazos del paciente, Una cantidad consistente de alérgeno, se colocó en una lanceta individual, una para cada alérgeno, las punciones en la piel fueron de 5 mm de profundidad con un ángulo de 90°, con 2 centímetros de separación entre cada punción, utilizando alimentos, frutas y vegetales, (Reportados en la literatura sus determinantes alergénicos como LTPs y profilinas) frescos y cocidos con un control positivo de Hidrocloruro de Histamina al 0.9% y un control

negativo con solución de NaCl 0.9%, así como extractos estandarizados para LTP de 30 mcg/ml y profilinas de 20mcg/ml (Anexo 3).

Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS v16.0 para Windows XP, con medidas de tendencia central y estadística descriptiva.

#### ASPECTOS ÉTICOS:

En este estudio se realizaron estudios habituales en la práctica clínica diaria, por lo que es el abordaje de todo paciente de la consulta con sospecha de alergia alimentaria.

Se anexan cartas de consentimiento informado para pacientes. (Anexo 4)

## **6.- RESULTADOS.**

Un total de 42 pacientes fueron incluidos en el estudio. El 75.6% (31 pacientes) de los pacientes fueron de género femenino y 26.1 (11 pacientes) del género masculino, la edad promedio fue de 28.2 años de edad, con una relación mujer/hombre de 2.8:1. La IgE sérica promedio fue de 506 UI/L; mientras que los eosinófilos en sangre periferia fue de 422 células/mm<sup>3</sup> (Tabla 1)

En las pruebas cutáneas el número de alérgenos que resultaron positivos respecto a aeroalergenos fueron de 11.5; de alimentos ricos en profilinas y LTPs de 12.7. Del mismo modo, las respuestas cutáneas para extractos comerciales para LPT se presentaron en 15 pacientes, y para profilinas en 14 pacientes. (Tabla 3)

| <b>VARIABLE</b>                  | <b>DATOS</b>                 |
|----------------------------------|------------------------------|
| Género                           | 31 mujeres<br>11 hombres.    |
| Edad                             | 28.5 años                    |
| Eosinófilos en sangre periférica | 422 células /mm <sup>3</sup> |
| IgE sérica total                 | 506 UI/L                     |
| Aeroalergenos                    | 11.5 alérgenos               |
| Alimentos frescos y hervidos     | 12.7                         |
| Extracto comercial LPT           | 15 pacientes                 |
| Extracto comercial profilina     | 14 pacientes                 |

*Tabla 3. Muestra los datos: de género edad, eosinófilos en sangre periférica, IgE sérica total, promedio de pruebas cutáneas, para aeroalergenos, alimentos, extractos comerciales de LTPs y profilinas.*

La positividad de los alérgenos representados por familias en las pruebas cutáneas por aeroalergenos en nuestra población se distribuyeron de la siguiente manera: 76.19% Betulaceas, 78.57% Oleáceas, 38.09%, 38.09% Asteraceae, Fagaceae, 30.95% Ulmaceae, 33.3, Pinaceae y 57.14% leguminoseae.

Dentro de la familia de las Betulaceas la sensibilización para el Abedul fue del 45.2% y el Alnus 30.95%, en la familia de la Oleáceas la sensibilización del Fresno fue de 42.5% y el Olivo de 35.09%, en el caso de la familia de las Fagáceas la sensibilización del Roble rojo fue de 38.09%, mientras que en la familia de Astareceae la sensibilización fue con Cardo en un 38.09% en la familia de Ulmaceae la sensibilización fue de Olmo fue de 30.95%, dentro de la familia de la Pinaceae la sensibilización fue con Australian Pine 33.3% y en la familia de las leguminoseae la sensibilización fue con Mezquite en un 28.57% y con Alfalfa en un 28.57% (Tabla 4)

| Familia      | Aeroalergeno | Número pacientes/porcentaje |
|--------------|--------------|-----------------------------|
| Betulaceas   | Abedul       | 19 (45.2%)                  |
|              | Alnus        | 13 (30.95%)                 |
| Oleáceas     | Fresno       | 18 (42.85%)                 |
|              | Olivo        | 15 (35.7%)                  |
| Fagáceas     | Roble Rojo   | 16 (38.09%)                 |
| Ulmaceae     | Olmo         | 13 (30.95%)                 |
| Asteraceae   | Cardo        | 16 (38.09%)                 |
| Leguminoseae | Mezquite     | 12 (28.57%)                 |
|              | Alfalfa      | 12 (28.57%)                 |

Tabla 4 Frecuencia de sensibilización en pruebas cutáneas para pólenes en pacientes con sensibilización a alimentos con alto contenido de LTPs y profilinas.

Los alimentos que con mayor frecuencia demostraron sensibilización en nuestro estudio se muestran en la siguiente tabla: (tabla 5)

| <b>Alimento</b>                         | <b>Número de pacientes/porcentaje</b> |
|---|---------------------------------------|
| Durazno                                 | 16 (38.09%)                           |
| Naranja                                 | 16 (38.09%)                           |
| Ciruela                                 | 16 (38.09%)                           |
| Manzana cruda                           | 15 (35.7%)                            |
| Brócoli crudo                           | 15 (35.7%)                            |
| Apio                                    | 14 (33.3%)                            |
| Zanahoria cruda                         | 14 (33.3%)                            |
| Fresa                                   | 13 (30.95%)                           |
| Cebolla cruda                           | 13 (30.95%)                           |
| Maíz, Plátano, Kíwi, Avellana, Almendra | 12 (28.57%)                           |

*Tabla 5. Frecuencia de sensibilización en pruebas cutáneas para alimentos con alto contenido de LTPs y profilinas.*

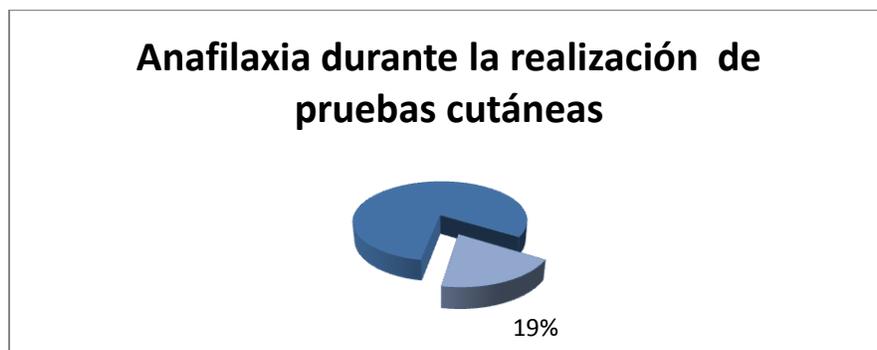
En cuanto la positividad en las pruebas cutáneas para extractos comerciales de LTPs y profilinas la distribución fue de la siguiente manera: (Tabla 6)

- 14% tuvo positividad para extracto de LPT y negativo para extracto de profilina.
- 12% mostro positividad para extracto de profilina y negativo para extracto de LPT.
- 24% Resultó positivo para ambos extractos.
- 50% tuvo pruebas cutáneas negativas para ambos extractos.

| Extracto                                   | No Pacientes |
|--|--------------|
| LPT's <sup>+</sup> /Profilina <sup>-</sup> | 6 pacientes  |
| LPT's <sup>-</sup> /Profilina <sup>+</sup> | 5 pacientes  |
| LPT's <sup>+</sup> /Profilina <sup>+</sup> | 10 pacientes |
| LPT's <sup>-</sup> /Profilina <sup>-</sup> | 21 pacientes |
|  |              |

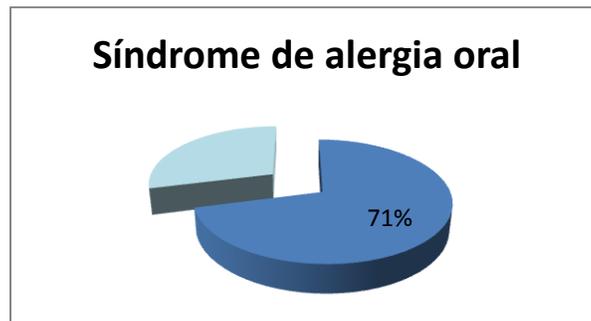
Tabla 6. Muestra patrón de sensibilización en pruebas cutáneas para extractos comerciales de LTPs y profilinas.

Durante la realización de pruebas cutáneas para alimentos frescos y hervidos ricos en profilina y LTP's se presentaron 8 casos de anafilaxia, los cuales revirtieron ante la administración de epinefrina intramuscular. (Gráfica 1)

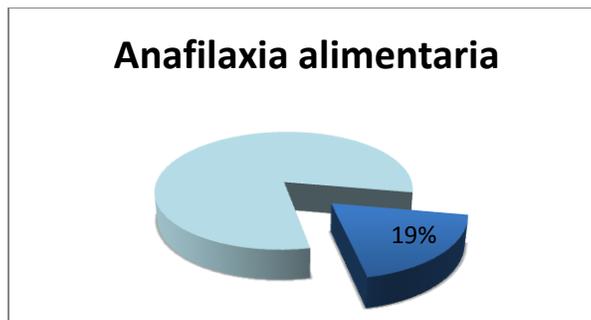


Gráfica 1. Reacciones de anafilaxia durante la realización de pruebas cutáneas con alimentos con alto contenido de LTPs y profilinas.

De los 42 pacientes estudiados, los diagnósticos fueron: el 78.5% (n=33) Asma, el 100%(n=42) Rinitis alérgica, 26.19% (n=11) Dermatitis atópica, 40.47% (n=17) Conjuntivitis alérgica, y un 60% (n=25) con trastornos gastrointestinales; la mayoría de estos pacientes contaban con más de un diagnóstico. El 71% (n=30) presentaron datos de síndrome de alergia oral y un 19% reporta datos de anafilaxia posterior a la ingesta de un alimento identificado previo al estudio. (Gráfica 2) Se diagnosticó Artritis Reumatoide a 2 pacientes.

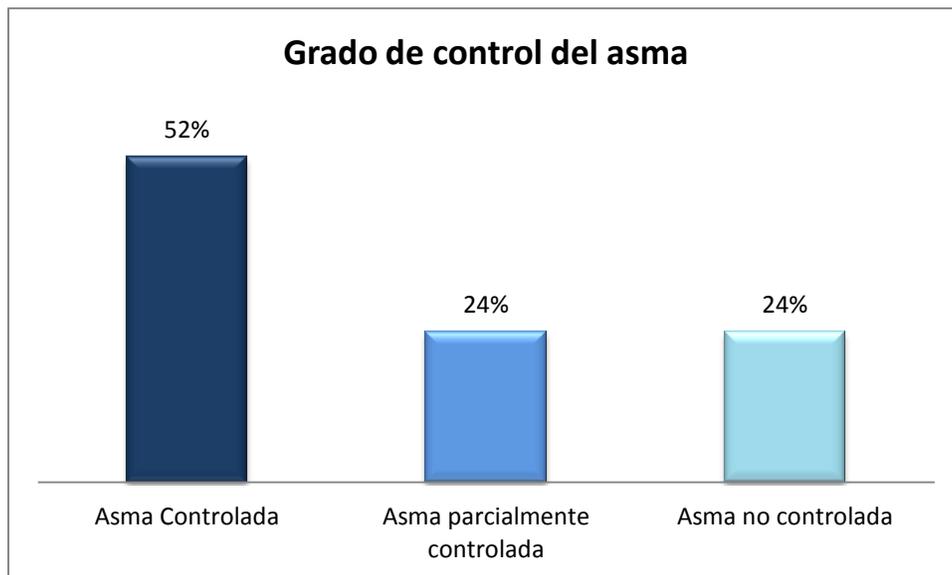


Gráfica 2. Pacientes que presentaron Síndrome de alergia oral tras la ingesta de alimentos con alto contenido de LPTs y profilinas.



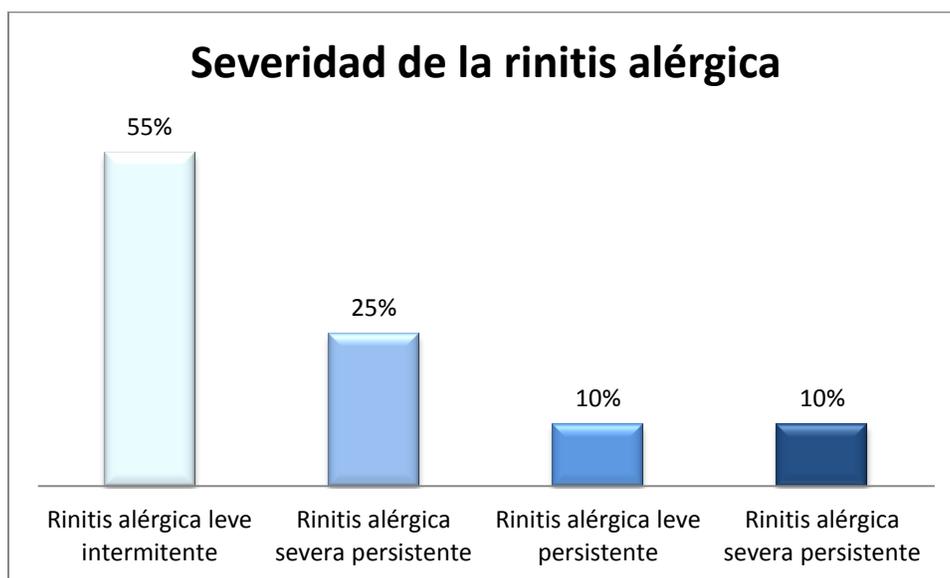
Gráfica 3. Pacientes que reportaron datos sugestivos de anafilaxia tras la ingesta de alimentos con alto contenido de LPTs y profilinas.

Respecto al diagnóstico de Asma confirmado de acuerdo con la Iniciativa Global para el asma (GINA), el grado de control de asma en estos pacientes se reportó de la siguiente manera: el 52% (n=17) contaban con un asma controlada, el 24% (n=8) asma parcialmente controlada y un 24% (n=8) asma no controlada. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Muestra grado de control de asma en pacientes con sensibilización a alimentos con alto contenido de LTPs y profilinas.

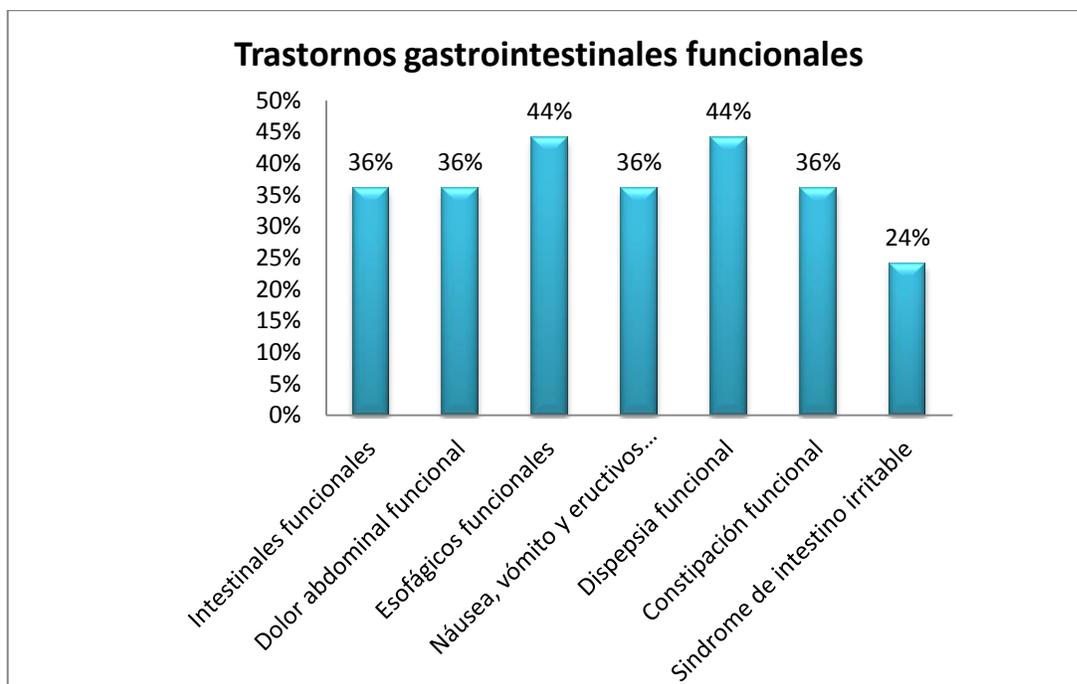
En cuanto a la Rinitis Alérgica se utilizó la guía de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA), de acuerdo con ésta, se clasificaron de la siguiente manera: un 54.7% (n=23) con Rinitis leve intermitente, 26.19% (n=11) con rinitis leve persistente, 9.5% (n=4) con rinitis severa intermitente y 9.5% (n=4) con rinitis severa persistente. (Gráfica 5)



Gráfica 5. Clasificación de Rinitis alérgica en pacientes con sensibilización a alimentos con alto contenido de LPTs y profilinas.

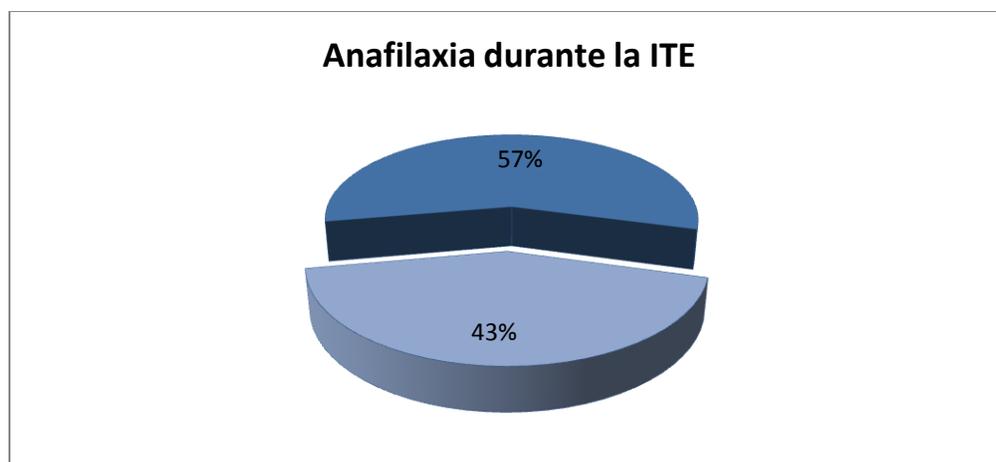
En lo referente al diagnóstico de trastornos gastrointestinales se realizaron a través de los cuestionarios de Roma III, los resultados arrojaron que el 60% (n=25) padecía algún trastorno gastrointestinal funcional, incluso el 64% (n=16) de estos se tiene sospecha diagnóstica de más de un trastorno gastrointestinal funcional en un rango de 2 a 6 padecimientos.

La distribución de trastornos gastrointestinales funcionales fue la siguiente: 9 pacientes con trastornos intestinales funcionales, 9 con dolor abdominal funcional, 11 con trastornos esofágicos funcionales, 9 con trastornos de náusea, vómito y eructivos funcionales, 11 con trastornos de dispepsia funcional, 9 con trastornos de constipación funcional y 6 con síndrome de intestino irritable. (Gráfica 6)



Gráfica 6 Caracterización del patrón de presentación de trastornos gastrointestinales funcionales en pacientes con sensibilización a alimentos con alto contenido de LPTs y profilinas.

En nuestra población de estudio 23 pacientes recibieron inmunoterapia específica, (ITE) de los cuales 43% (n=10) de los pacientes presentaron reacciones de anafilaxia y 17 pacientes están programados para incorporación al programa de ITE del INER en los siguientes meses. (Gráfica 6)



*Gráfica 6. Pacientes en los que se suspendió Inmunoterapia específica por reacción adversa*

Se realizó Test de  $X^2$  - cuadrada, con coeficiente de correlación de Fisher, encontrándose lo siguiente: (Tabla 7.)

- 24.3% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para Alnus verrucosa y Durazno. (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a Alnus verrucosa tienen 8 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Durazno (IC 95% 2.5% - 59%)
- 19.53% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para Alnus verrucosa y Ciruela (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ), evidenciando que los pacientes con sensibilización a Alnus verrucosa tienen 4 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Ciruela. (IC 95% 1.05% - 15.9%.)
- 19.5% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para Alnus verrucosa y Naranja (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a Alnus verrucosa tienen 4 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Naranja. (IC 95% 1.0% - 15.9%.)
- 19.5% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para Alnus verrucosa y Apio (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a Alnus verrucosa tienen 5.8 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados al Apio. (IC 95% 1.05% - 15.9%)
- 24.4% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para Betula verrucosa y Fresa (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a Betula verrucosa tienen 7 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Ciruela. (IC 95% de 1.5% - 31.9%)

- 21.9% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para *Casuarina sp.* y Apio (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a *Casuarina sp.* tienen 6.9 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Ciruela con IC del 95% de 1.5% a 26%.
- 21.9% de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para *Olea europaeae* y Manzana (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a *Olea europaeae* tienen 5 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Manzana con IC del 95% de 1.2% a 19.8%.
- 19.5 % de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para *Ligustrum vulgare* y Brocoli (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a *Ligustrum vulgare* tienen 3.8 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Brócoli con IC del 95% de 0.9% a 14.9%.
- 19.5 % de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para *Ligustrum vulgare* y Apio (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a *Ligustrum vulgare* tienen 4.6 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Apio con IC del 95% de 1.1- 18.8%
- 24.3 % de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para extracto comercial de LPT y Durazno (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a extracto comercial de LPT tienen 6.6 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Durazno (IC del 95% de 1.6- 27.2%)

- 24.3 % de los pacientes compartieron positividad en pruebas cutáneas para extracto comercial de LPT y Durazno (Estadísticamente significativo  $p < .005$ ) Evidenciando que los pacientes con sensibilización a extracto comercial de LPT tienen 6.6 veces mayor probabilidad de estar sensibilizados a Durazno (IC del 95% de 1.6- 27.2%)

| Asociación      | % de pacientes que tienen positividad a ambos, en Pruebas cutáneas. | P     | Odds ratio. | IC 95%     |
|-----------------|---|-------|-------------|------------|
| Alnus/ Durazno  | 24.3  | 0.001 | 12.2        | 2.5-59     |
| Alnus / Ciruela | 19.5  | 0.04  | 4.0         | 1.0-15.9   |
| Alnus/ Naranja  | 19.5  | 0.04  | 4.0         | 1.0- 15.9  |
| Alnus/ Apio     | 19.5  | 0.012 | 5.8         | 1.39- 24.6 |
| Abedul/ Fresa   | 24.4  | 0.01  | 7           | 1.5-31.9   |
| Casuarina/ Apio | 21.9  | 0.08  | 6.3         | 1.5-26.0   |
| Olivo/ Manzana  | 21.9  | 0.018 | 5           | 1.2- 19.8  |
| Trueno/ Brocoli | 19.5  | 0.049 | 3.8         | 0.9-14.9   |
| Trueno/ Apio    | 19.5  | 0.02  | 4.6         | 1.1- 18.8  |
| LTP/ Durazno    | 24.3  | 0.009 | 6.6         | 1.6-27.2   |
| LTP/ Ciruela    | 24.3  | 0.009 | 6.6         | 1.6-27.2   |

*Tabla 4 Muestra el porcentaje de pacientes que presentan sensibilización tanto al polen como al alimento, las asociaciones estadísticamente significativas ( $P < .005$ , a través de la prueba  $X^2$  y coeficiente de correlación de Fisher, con Odds ratio y el intervalo de confianza de 95%*

## **7.- DISCUSIÓN**

Nuestro estudio, es el primero en su tipo en Mexico, se busco la importancia clínica de dos panalergenos relevantes en el mundo, asociados a alergia respiratoria y alimentaria. El 12% de los pacientes presentaron positividad a pruebas cutáneas para profilinas; de los cuales el 100% mostro positividad para multiples pólenes, esto concuerda con lo descrito en otros países; en donde, el 10 al 30% de los pacientes con alergia a algún polen de árboles, reacciona a profilinas.

(9) Lo anterior es de suma importancia ya que la sensibilización a las profilinas se considera un factor de riesgo para desarrollar alergia alimentaria asociada a pólenes, (9) lo que concuerda con nuestro estudio, donde observamos SAO en 71% de los casos SAO, sin embargo. No encontramos una correlación estadísticamente significativa, entre sensibilización a profilinas determinada por pruebas cutáneas y SAO o Trastornos gastrointestinales funcionales. (TGIF) Esto podría deberse al tamaño de nuestra muestra, pero habrá que tomar en cuenta el hecho que el extracto comercial que utilizamos de la marca Alk-abello es recombinante, el cual probablemente por un plegamiento inapropiado de las proteínas ha demostrado poca reactividad, tanto *in vivo* como *in vitro*.(6) De hecho, ya se ha visto que en el diagnostico de la alergia alimentaria, las pruebas cutáneas prick to prick con antígenos nativos obtenidos de frutas y vegetales frescos son positivas en un 81% en comparación con 40% cuando se utilizan extractos alérgicos comerciales, incluso se recomienda que si la sospecha es alta y el resultado es negativo con extractos comerciales se realicen pruebas con alimento fresco. (117) Aunque en este último caso la positividad en las pruebas cutáneas no nos indica sensibilización a un tipo específico de proteína.

La sensibilización a LPTs demostrada en pruebas cutáneas con extracto comercial fue del 14% hecho que coincide con el estudio de González- Mancebo realizado en España en 2011.(118) Otro dato de importancia es que el desarrollo de anafilaxia de 43.47% en pacientes con ITE y de 19% tras la ingesta de alimentos, no se correlacionaron estadísticamente con la sensibilización a LPTs, esto podría explicarse por las observaciones en varios estudios donde se ha reportado que las reacciones alérgicas más severas, se han presentado en los pacientes con sensibilización exclusiva a LTPs en alimentos, en comparación con pacientes con cosensibilización a LTPs de

pólenes y alimentos, en quienes se presentan solo datos de SAO. (119) Es decir la existencia de diferentes formas de cosensibilización pueden manifestar distintas presentaciones clínicas (119) y son estas peculiaridades de la sensibilización a LTPs, únicas en la alergia alimentaria, con distribución geográfica, la sensibilización asintomática, los cofactores que desencadenan los síntomas y la severidad reducida que se ha descrito cuando la sensibilización a polenes se asocia a sensibilización a LTPs en alimentos, (120) lo que refuerza la importancia de nuestro estudio, de caracterizar los patrones de sensibilización en nuestra población con la finalidad de tomar decisiones terapéuticas como el uso de inmunoterapia específica, dietas de exclusión adecuadas a nuestras necesidades. Es importante enfatizar que nuestras correlaciones entre polenes y alimentos podrían ser las primeras descritas en nuestro país, no se han estudiado las LTPs de *Alnus verrucosa* como el probable determinante antigénico que genere el cruce con durazno y ciruela el cual podría ser una LTP, por lo que es importante aumentar la muestra, para ver si este fenómeno se repite y si es el caso buscar esta proteína que probablemente comparta epitopes con Pru p3 y Pru du3 del durazno y la ciruela, respectivamente. De igual manera determinar si Ole 2 (profilina) de olivo sea el que genere cruce con la profilina de la manzana Mal d4, dato que podría explicar el cruce entre el brócoli y el apio con otro miembro de la familia de las Olaceas (*Ligustrum*) y sea esta misma profilina la que genere la reactividad cruzada entre la profilina del apio (Api g4) con las profilinas de la casuarina y el *Alnus*, misma que explicaría el cruce probable entre este último polen con la naranja (Cit s2). Estas conclusiones se refuerzan por la probable participación de Bet v2 del abedul con Fra a4, sin embargo no hay que olvidar otro grupo de familias que también podrían desempeñar un papel en estas observaciones las proteínas PR-10, abundantes en las frutas de las Rosaceae y vegetales de las Apiaceae, como por ejemplo: Mal d1 en la manzana, Pru r1 en la cereza, Pyr c1 en la pera, Api g1 en el apio, Dau c1 en la zanahoria, Cor a1 en la avellana, Gly m4 en el frijol de soya, Vig r1 de la alubia y Ara h8 en el cacahuate. (15,121-124) Estas proteínas comparten un alto grado de similitudes en secuencias de aminoácidos con el alérgeno mayor del polen de abedul, dando como resultado una estructura terciaria similar. (125) Por lo que los anticuerpos específicos a Bet v1 se pueden unir a estas proteínas, generando reacciones de hipersensibilidad inmediata, una vez que se consumen estos alimentos. (15,125) La

reactividad cruzada de IgE entre Bet v1 y sus homologos alimentarios se correlaciona ampliamente con la similitud de sus estructuras proteicas primarias. Por consiguiente los anticuerpos IgE – Bet v1 especificos reaccionan preferentemente con los alérgenos en las frutas de la Rosaceae los cuales comparten entre 56% y 59% de las similitudes de aminoácidos con Bet v1 y con menos frecuencia con homologos de vegetales de la familia Apiaceae, compartiendo entre 37 y 41%. (15) De este modo en un estudio se analizaron la unión a anticuerpos a IgE de 50 pacientes positivos a Bet v1 a distintos alérgenos alimentarios, encontrando que estos reaccionaban en un 99% con Mal d 1, 93% con Cor a 1, 59% con Api g1 y 38% con Dau c 1. Por otra parte se encontró que los pacientes con alergia alimentaria asociada a polen de abedul estaban predominantemente sensibilizados a los homologos de Bet v1 y menos frecuentemente reaccionan a otros alérgenos contenidos en ambos grupos, tales como, las profilinas. (15,121-125) Sin embargo, estos datos no explicarían del todo que las causantes de la alergia alimentaria son solo las proteínas PR10, ya que este grupo de proteínas se degradan rápidamente durante la digestión, llevando a una perdida inmediata de su capacidad para unirse a IgE. (9)

Con lo mencionado anteriormente deriva la importancia de realizar estudios de extensión que nos permitan definir cuales son las proteínas realmente involucradas en la sensibilización y así determinar si se trata de solo reactividad cruzada o verdadera alergia, generando con esto alternativas terapéuticas para un mejor control de la alergia respiratoria como el asma, la rinitis y la alergia alimentaria, que probablemente sea subdiagnosticada o mal clasificada al ser percibida por los profesionales de salud solo como un trastorno gastrointestinal funcional. (TGIF) De hecho, en nuestro estudio reportamos que el 64% de nuestros pacientes presenta algún TGIF, dato que contrasta con los reportes a nivel mundial, en los cuales se menciona que los pacientes con síntomas de TGIF han en un 19% alergia a medicamentos y en un 14% alergias alimentarias, demostrando que en 30% de los casos se identifican alimentos que empeoran la sintomatología. (126) K. Bhat en 2002 reporta que los pacientes con TFGI tienen mas probablemente alergia alimentaria que aquellos con trastorno gastrointestinal organico (Odds ratio 4.14; IC 95% 2.73 – 6.26) o alimentos que empeoran sus síntomas. (Odds ratio 3.08; IC 95% 2.31 – 4.10). (126) Young reporta que la reacción adversa a alimentos autopercebida fue de 20%, mientras que la

objetivamente encontrada a través de reto doble ciego controlada fue de 1.5% (127). Por lo que se sabe que la intolerancia alimentaria es frecuente entre los pacientes con algún TGIF incluyendo aquellos con síndrome de intestino irritable (SII), dispepsia funcional, así como reflujo gastrointestinal. (126) Por lo que partiendo del concepto que la alergia alimentaria se considera una reacción adversa mediada de modo inmunológico ante un alimento específico y que existen pocos datos que sostengan la relación entre la alergia alimentaria y el SII, es probable que por la elevada prevalencia de la alergia alimentaria los pacientes con TGIF la padezcan (128) La importancia de establecer una asociación surge del precepto que las terapias para TGIF se han enfocado clásicamente en el alivio de los síntomas, sin entendimiento del todo de la etiología de estos trastornos. (128) Hay evidencia que soporta el papel de la ingesta de alimentos en la patogénesis de los síntomas de TGIF, tal es el caso de la dispepsia funcional y el SII ya que la mayoría de los pacientes reportan alimentos que inducen sintomatología. (129,130) Muchos pacientes reportan problemas con alimentos específicos y se han propuesto incontables intervenciones dietarias como alternativas terapéuticas para el alivio de síntomas (131-134)

Los alérgenos alimentarios involucrados en la patogénesis de los TGIF podrían ser LTPs y profilinas. Dado que, el gluten ha adquirido suma importancia al grado de que en gastroenterología se ha utilizado el término de trastornos relacionados al gluten como lo son: la enfermedad celíaca, la dermatitis herpetiforme, ataxia gluten y la sensibilidad no celíaca al gluten. (135) y dado que el gluten es un complejo de proteínas hidrosolubles provenientes del trigo, arroz y cebada (136) (alimentos que como hemos comentado expresan LTPs y profilinas) por lo que resulta interesante estudiar el papel específico que desempeñan estas proteínas en la etiología de estos trastornos ya que por ejemplo, la enfermedad celíaca se caracteriza por una inflamación crónica del intestino delgado que se alivia cuando se realiza dieta de exclusión al gluten y regresa cuando este se reintroduce.(128) El gluten contiene las proteínas de almacenamiento derivadas del trigo, arroz y cebada, estas proteínas están enriquecidas con glutaminas y prolinas las cuales sufren una digestión parcial en el tracto gastrointestinal superior, que da como resultado varios péptidos que ponen en marcha una respuesta inmunológica, al ser resistentes a la digestión de las proteasas gastrointestinales y pueden pasar a la lamina propia del intestino delgado por vías celulares y

paracelulares para interactuar con células inmunes efectoras, (136) generando autoanticuerpos antitransglutaminasa 2 y transglutaminasa 2 que actúa de una glutamina deaminada a residuos cargados negativamente de ácido glutámico. Los péptidos de gliadina deaminada se fijan a productos heterodiméricos de HLA- II, los genes HLA –DQ2 o HLA – DQ8 y su unión resulta en células T CD4+ Th1, generando las manifestaciones histopatológicas específicas incluyendo linfocitosis intraepitelial, inflamación de la lámina propia y varios grados de atrofia de las vellosidades. (137) Una vez hecho el diagnóstico de enfermedad celíaca y los beneficios de una dieta de exclusión de gluten, mejora la calidad de vida de los pacientes, al mejorar los síntomas (138) e incluso reducir las secuencias a largo plazo. (139,140) Por otra parte la sensibilidad al gluten no celíaca (141) se ha descrito en pacientes en los cuales se ha excluido el diagnóstico de enfermedad celíaca y alergia al trigo (solo la mediada por IgE) (135,141-143) y se caracteriza por síntomas, tales como diarrea, malestar abdominal, dolor, distensión y flatulencia, así como extragastrointestinales como úlceras orales, cefalea, letargia, déficit de atención exacerbados con la ingesta de gluten y con mejoría tras la dieta de exclusión. (144) Aun no se establece un mecanismo etiológico de la sensibilidad al gluten no celíaca. Un estudio evidenció anticuerpos antigliadina IgG, (145) los cambios histopatológicos no cumplen criterios para enfermedad celíaca entre los que se incluyen: linfocitosis intraepitelial, depósitos de IgA en las vellosidades intestinales, cambios en el borde microvelloso e incremento en los anticuerpos antigliadina (146-148) Los pacientes responden favorablemente a la dieta de exclusión con resolución histopatológica y disminución de autoanticuerpos, en diversos estudios los respondedores son HLA- DQ2 positivos (143) Aunque las manifestaciones histológicas de inflamación y la distorsión de la mucosa de la sensibilidad al gluten no celíaca está ausente en los pacientes con síndrome de intestino irritable, algunos datos sugieren una activación inmunológica leve tanto localmente en la mucosa intestinal y sistémicamente en plasma, suero, células mononucleares que podrían desencadenar respuestas funcionales anormales en los nervios entéricos y sensoriales (149). Otra de las teorías que sustenta el papel inmunológico en la fisiopatología del SII, es la sintomatología generada post infección conocida como SII postinfeccioso. (150,151) Lo que haría posible que otros desencadenantes ambientales podrían desencadenar una respuesta inmune intestinal anormal

generando SII. Por lo que nosotros en estudios posteriores podríamos proponer a las LTPs como desencadenantes, dadas sus características fisicoquímicas y su capacidad como panalergenos ampliamente comentadas. Un muy buen ejemplo de como la búsqueda intencional del papel de las LPTs en la generación de manifestaciones GI en los TFGI, es un estudio realizado por Caroccio y colaboradores el cual realizo un análisis retrospectivo de 276 pacientes con sintomatología de SII, que habían recibido el diagnostico de sensibilidad al gluten, con base a Retos placebo doble ciego controlados (RDCC) Sus criterios de inclusión incluyeron pacientes con biopsias duodenales normales, anticuerpos tisulares transglutaminasa, antiendomiso IgA negativos, pruebas cutáneas e IgE especifica negativa (No dirigida contra LTPs, P.ej. Tri a 14, Tri a LTP2) y que tuvieran desaparición de síntomas con dieta de exclusión y reaparacion de estos durante RDCC.

En este estudio 70 fueron diagnosticados con sensibilidad al trigo con sensibilidad a multiples alimentos, concluyendo que no estaban seguros si la sensibilidad era debida al gluten o a otros componentes del trigo. (150) En otro estudio Biesiekierski y colaboradores, investigaron el papel del gluten en pacientes con SII con enfermedad celiaca excluida. Reportando una mejoría en cuanto al dolor, distensión, evacuaciones o nausea, encontrando una asociación entre el gluten y sintomatología de SII, distensión, dolor abdominal en un subgrupo de pacientes (151)

Por lo que ante la poca información referente a TGIF y su relación con proteínas del trigo, resulta factible, estudiar el papel de las LTPs en la fisiopatología de los TGIF. Otros alimentos asociados con sintomatología de SII con alto contenido de LTPs son el maíz y los cítricos (152)

Sin embargo hay gran limitación en cuanto a la metodología de estudios que han pretendido estudiar la alergia alimentaria y su papel en TGIF, ya que en muchos de estos estudios han empleado IgG especifica la cual no es valida para valorar hipersensibilidad a alimentos. (153) De hecho en un estudio Caroccio (154) midió activación de basófilos en sangre por alérgenos alimentarios de pacientes con SII asi como niveles de IgE total e IgE especifica y dietas de eliminación, en este estudio 36% mejoro su sintomatología con dietas de eliminación 55% presento sensibilidad al trigo en RDCC con suspensión de 50% de los retos por sintomatología y con aparición de sintomatología después de tres días y un aumento de actividad de basófilos de >85%.

(154) hecho que nos habla de la importancia de no solo buscar las tradicionalmente solo respuesta mediadas por IgE si no otros tipos de respuesta de hipersensibilidad, las cuales son altamente probables en las LTPs.

## **8.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
2. Zuidmeer L, van Ree R (2007) Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7(3):269–273
3. Ávila-Castañón L, Pérez-López J, del Río-Navarro BE, Rosas-Vargas y col. Hipersensibilidad por prueba cutánea a alimentos en pacientes alérgicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Alergia Mexico* 2002;49:74- 7
4. Gluck U. Pollinosis and oral allergy syndrome. *HNO* 1990;38:188–190.
5. Kelso JM. Pollen-food allergy syndrome. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 905–907.
6. Darlene K. Mansoor, , Hemant P. Sharma, Clinical Presentations of Food Allergy *Pediatr Clin N Am* 58 (2011) 315–326.
7. Yasuto Kondo, Atsuo Urisu, Oral allergy syndrome, *Allergology international*,2009; 58, 485-491.
8. Wuthrich B, Hofer T. Food allergy: the celery-mugwort-spice syndrome. Association with mango allergy? *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109:981–986.
9. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962– 969.
10. Valenta R, Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:893–895.
11. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:271–279.
12. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:309–314.

13. Fernandez-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 728-33.
14. Egger, S. Mutschlechner, N. Wopfner, G. Gadermaier, P. Briza, F. Ferreira. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *M. Allergy* 2006; 61: 461–476.
15. Vanek-Krebitz M, Hoffmann- Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, Susani M, Ebner C, Kraft D. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:538–551.
16. S. Vieths, S. Scheurer, B. Ballmer-Weber, Current understanding of crossreactivity of food allergens and pollen, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 964 (2002) 47–68.
17. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, Jahn-Schmid B, Antonia YD, Alter M. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:242–249.
18. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27–36.G.
19. Salcedo, R. Sanchez-Monge, A. Diaz-Perales, G. Garcia-Casado, D. Barber, Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens, *Clin. Exp. Allergy* 34 (2004) 1336–1341.
20. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;117:160-6.
21. Asero R, Jimeno L, Barber D. Preliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen panallergens (polcalcin and profilin). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:35-8.
22. G. Salcedo, R. Sánchez-Monge, D. Barber, A. Díaz-Perales. Plant non-specific lipid transfer proteins: An interface between plant defense and human allergy *Biochimica et Biophysica Acta* 1771 (2007) 781–791.

23. Andre´ de Oliveira Carvalho, Valdirene Moreira Gomes Role of plant lipid transfer proteins in plant cell physiology—A concise review. *Pe p t i d e s* 28 ( 2 0 0 7 ) 1 1 4 4 – 1 1 5 3
24. R. Sanchez-Monge, M. Lombardero, F.J. Garcia-Selles, D. Barber, G. Salcedo, Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy, *J. Allergy Clin. Immunol.* 103 (1999) 514–519.
25. R. Asero, G. Mistrello, D. Roncarolo, S. Amato, G. Caldironi, F. Barocci, R. van Ree, Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study, *Allergy* 57 (2002) 900–906.
26. Cavatorta V et al (2009) Unambiguous characterization and tissue localization of Pru P 3 peach allergen by electrospray mass spectrometry and MALDI imaging. *J Mass Spectrom* 44(6):891–897
27. Egger M et al (2010) The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 10(5):326–335.
28. Pravettoni Vet al (2009) Tomato allergy: detection of IgE-binding lipid transfer proteins in tomato derivatives and in fresh tomato peel, pulp, and seeds. *J Agric Food Chem* 57(22):10749–10754.
29. Sancho AI et al (2005) The effect of thermal processing on the IgE reactivity of the non-specific lipid transfer protein from apple, Mal d 3. *Allergy* 60(10):1262–1268.
30. Asero R et al (2000) Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 122(1):20–32
31. Wijesinha-Bettoni R et al (2010) The structural characteristics of nonspecific lipid transfer proteins explain their resistance to gastroduodenal proteolysis. *Biochemistry* 49(10):2130–2139
32. Enrique E et al (2005) Lipid transfer protein is involved in rhinoconjunctivitis and asthma produced by rice inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 116(4):926–928.
33. Borghesan F et al (2008) Respiratory allergy to lipid transfer protein. *Int Arch Allergy Immunol* 147(2):161–165
34. Asero R et al (2009) EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 39(4):547–555

35. Enrique E et al (2005) Lipid transfer protein is involved in rhinoconjunctivitis and asthma produced by rice inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 116(4):926–928.
36. Monzon Ballarin S et al (2011) Anaphylaxis associated with the ingestion of Goji berries (*Lycium barbarum*). *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(7):567–570
37. Gebhardt C et al (2009) 10 kDa lipid transfer protein: the main allergenic structure in a German patient with anaphylaxis to blueberry. *Allergy* 64(3):498–499
38. Arena A (2010) Anaphylaxis to apple: is fasting a risk factor for LTP-allergic patients? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 42 (4):155–158
39. Asero R, Mistrello G, Amato S (2011) Anaphylaxis caused by tomato lipid transfer protein. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 43 (4):125–126
40. Yagami A (2010) Anaphylaxis to lipid transfer protein from sunflower seeds. *Allergy* 65(10):1340–1341
41. Palacin A et al (2010) Anaphylaxis to wheat flour-derived foodstuffs and the lipid transfer protein syndrome: a potential role of wheat lipid transfer protein Tri a 14. *Int Arch Allergy Immunol* 152(2):178–183
42. Hansen KS et al (2009) Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 123(5):1134–1141, 1141 e1-3
43. Asero R et al (2001) A case of allergy to beer showing crossreactivity between lipid transfer proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87(1):65–67
44. Schad SG et al (2005) Wine anaphylaxis in a German patient: IgE-mediated allergy against a lipid transfer protein of grapes. *Int Arch Allergy Immunol* 136(2):159–164
45. Asero R (2011) Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 43(1):19–21
46. Gadermaier G et al (2011) Sensitization prevalence, antibody crossreactivity and immunogenic peptide profile of Api g 2, the nonspecific lipid transfer protein 1 of celery. *PLoS One* 6(8):e24150
47. Riccardo Asero and Valerio Pravettoni. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013, 13:000–000

48. Sanchez-Monge R et al (1999) Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 103(3 Pt 1):514–519.
49. Asero R et al (2002) Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 57(10):900–906.
50. Asero R et al (2006) Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 38(4):118–121.
51. Pasquato N et al (2006) Crystal structure of peach Pru p 3, the prototypic member of the family of plant non-specific lipid transfer protein pan-allergens. *J Mol Biol* 356(3):684–694.
52. Andersen MB, Hall S, Dragsted LO (2011) Identification of European allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clin Rev Allergy Immunol* 41(1):4–19.
53. Pastorello EA et al (2000) Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J Allergy Clin Immunol* 105(2 Pt 1):371–377.
54. Scheurer S et al (2001) Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 107 (4):724–731.
55. Pastorello EA et al (2001) Characterization of the major allergen of plum as a lipid transfer protein. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 756(1–2):95–103.
56. Marzban G et al (2008) Identification of four IgE-reactive proteins in raspberry (*Rubus idaeus* L.). *Mol Nutr Food Res* 52(12):1497–1506.
57. Ciardiello MA et al (2010) Biochemical, immunological and clinical characterization of a cross-reactive nonspecific lipid transfer protein 1 from mulberry. *Allergy* 65(5):597–605.
58. Ramazzina I et al (2012) Isoform identification, recombinant production and characterization of the allergen lipid transfer protein 1 from pear (*Pyr c 3*). *Gene* 491(2):173–181.
59. Ahrazem O et al (2005) Lipid transfer proteins and allergy to oranges. *Int Arch Allergy Immunol* 137(3):201–210.

60. Ebo DG et al (2007) Anaphylaxis from mandarin (*Citrus reticulata*): identification of potential responsible allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 144(1):39–43.
61. Bernardi ML et al (2011) Allergenic lipid transfer proteins from plant-derived foods do not immunologically and clinically behave homogeneously: the kiwifruit LTP as a model. *PLoS One* 6(11):e27856.
62. Kleinheinz A et al (2009) Anaphylactic reaction to (mixed) fruit juice containing dragon fruit. *J Allergy Clin Immunol* 124(4):841–842.
63. Enrique E et al (2006) Allergy to lipid transfer proteins: crossreactivity among pomegranate, hazelnut, and peanut. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96(1):122–123.
64. Zoccatelli G et al (2007) Isolation and identification of two lipid transfer proteins in pomegranate (*Punica granatum*). *J Agric Food Chem* 55(26):11057–11062.
65. Lorenz Y et al (2006) Skin prick tests reveal stable and heritable reduction of allergenic potency of gene-silenced tomato fruits. *J Allergy Clin Immunol* 118(3):711–718.
66. Pastorello EA et al (2003) Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol* 111(2):350–359.
67. Vassilopoulou E et al (2006) Effect of in vitro gastric and duodenal digestion on the allergenicity of grape lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 118(2):473–48.
68. Wigand P et al (2009) Analysis of protein composition of red wine in comparison with rose and white wines by electrophoresis and high-pressure liquid chromatography–mass spectrometry (HPLC/MS). *J Agric Food Chem* 57(10):4328–4333.
69. Palacin A et al (2011) Sensitization profiles to purified plant food allergens among pediatric patients with allergy to banana. *Pediatr Allergy Immunol* 22(2):186–195.
70. Cordobes-Duran C et al (2007) Detection of a 12-kilodalton lipid transfer protein allergen in parsley. *J Invest Allergol Clin Immunol* 17(4):282–283.
71. Enrique E et al (2007) Involvement of lipid transfer protein in onion allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98(2):202.
72. Hartz C et al (2007) Molecular characterisation of Lac s 1, the major allergen from lettuce (*Lactuca sativa*). *Mol Immunol* 44 (11):2820–2830.

73. Palacin A et al (2006) Cabbage lipid transfer protein Bra o 3 is a major allergen responsible for cross-reactivity between plant foods and pollens. *J Allergy Clin Immunol* 117(6):1423– 1429.
74. Garcia-Casado G et al (2001) Isolation and characterization of barley lipid transfer protein and protein Z as beer allergens. *J Allergy Clin Immunol* 108(4):647–649.
75. Enrique E et al (2005) Lipid transfer protein is involved in rhinoconjunctivitis and asthma produced by rice inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 116(4):926–928.
76. Pastorello EA et al (2000) The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 106(4):744–751.
77. Pastorello EA et al (2003) Lipid-transfer protein is the major maize allergen maintaining IgE-binding activity after cooking at 100 degrees C, as demonstrated in anaphylactic patients and patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 112(4):775–783.
78. Sanchez-Monge R et al (2006) Differential allergen sensitization patterns in chestnut allergy with or without associated latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 118(3):705–710.
79. Schocker F et al (2004) Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113(1):141–147.
80. Pastorello EA et al (2004) Lipid transfer protein and vicilin are important walnut allergens in patients not allergic to pollen. *J Allergy Clin Immunol* 114(4):908–914.
81. Garrido-Fernandez S et al (2009) The role of lipid transfer proteins in the almond tree and almond fruit as contact and airborne allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19(1):61–63.
82. Krause S et al (2009) Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 124(4):771–778, e5.
83. Verma AK et al. (2012) A comprehensive review of legume allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* doi:10.1007/s12016-012-8310-6.
84. Vereda A et al (2011) Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 127(3):603–607.

85. Akkerdaas J et al (2012) Lentil (*Lens culinaris*) lipid transfer protein Len c 3: a novel legume allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 157(1):51–57.
86. Pastorello EA et al (2010) Green bean (*Phaseolus vulgaris*): a new source of IgE-binding lipid transfer protein. *J Agric Food Chem* 58 (7):4513–4516.
87. Sirvent S et al (2009) nsLTP and profilin are allergens in mustard seeds: cloning, sequencing and recombinant production of Sin a 3 and Sin a 4. *Clin Exp Allergy* 39(12):1929–193.
88. Witke W. The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes. *Trends Cell Biol* 2004;14:461-9.
89. Arasada R, Gloss A, Tunggal B, Joseph JM, Rieger D, Mondal S. Profilin isoforms in *Dictyostelium discoideum*. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773:631-41.
90. Thorn KS, Christensen HE, Shigeta R, Huddler D, Shalaby L, Lindberg U. The crystal structure of a major allergen from plants. *Structure* 1997;5:19-32.
91. Polet D, Lambrechts A, Vandepoele K, Vandekerckhove J, Ampe C. On the origin and evolution of vertebrate and viral profilins. *FEBS Lett* 2007;581:211-7.
92. Machesky LM, Cole NB, Moss B, Pollard TD. Vaccinia virus expresses a novel profilin with a higher affinity for polyphosphoinositides than actin. *Biochemistry* 1994;33:10815-24.
93. Polet D, Lambrechts A, Ono K, Mah A, Peelman F, Vandekerckhove J. *Caenorhabditis elegans* expresses three functional profilins in a tissue-specific manner. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006;63:14-28.
94. Huang S, McDowell JM, Weise MJ, Meagher RB. The Arabidopsis profiling gene family. Evidence for an ancient split between constitutive and pollen-specific profilin genes. *Plant Physiol* 1996;111:115-26.
95. Kandasamy MK, McKinney EC, Meagher RB. Plant profilin isovariants are distinctly regulated in vegetative and reproductive tissues. *Cell Motil Cytoskeleton* 2002;52:22-32.
96. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of crossreactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:47-68.

97. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:920-9.
98. Isenberg, G., U. Aebi, and T.D. Pollard. 1980. An actin-binding protein from *Acanthamoeba* regulates actin filament polymerization and interactions. *Nature (land.)*. 288:455.
99. Tdney, L.G., E.M. Bonder, L.M. Coluccio, and M.S. Mooseker. 1983. Actin from *Thyone* sperm assembles on only one end of an actin filament: a behavior regulated by profilin. *J. Cell Biol.* 97:112.
100. Goldschmidt-Clermont, P.J., L.M. Macbesky, J.J. Baldassare, and T.D. Pollard. 1990. The actin-binding protein profilin binds to PIPs and inhibits its hydrolysis by phospholipase C. *Science (Wash. DC)*. 247:1575.
101. Vojtek, A., B. Haarer, J. Fidd, J. Gerst, T.D. Pollard, S. Brown, and M. Wiglet. 1991. Evidence for a functional link between profilin and CAP in the yeast. *S. cerevisiae*. *Cell*. 66:497.
102. C. Moreno-Aguilar Improving pollen immunotherapy: minor allergens and panallergens *Allergol Immunopathol* 2008;36(1):26-30.
103. Ruiz-García M, García Del Potro M, Fernández-Nieto M, Barber D, Jimeno-Nogales L, Sastre J. Profilin: a relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):416-8.
104. Christian Radauer and Heimo Breiteneder. Evolutionary biology of plant food allergens *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2007; 120: 3: 518- 525.
105. Petersen A, Vieths S, Aulepp H, Schlaak M, Becker WM. Ubiquitous structures responsible for IgE cross-reactivity between tomato fruit and grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:805-15.
106. Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991;253:557-60.
107. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-9.

108. Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, et al. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct crossreacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1161-70.
109. Marjolein Wensing, H. Akkerdaas, W. Astrid van Leeuwen, Steven O. Stapel, Carla A. F. M. Bruijnzeel-Koomen, Rob C. Aalberse, Bert J. E. G. Bast, André C. Knulst, and Ronald van Ree. IgE to Bet v 1 and profilin: Crossreactivity patterns and clinical relevance *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* SEPTEMBER 2002.
110. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy* 2008;63:1550-8.
111. Barber D, de la Torre F, Lombardero M, Antepara I, Colas C, Davila I, et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 1764-73.
112. Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, et al. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structurebased analysis Demonstrates species specific and cross-reactive IgE epitopes of multiple profilins as an explanation for the variable presence of clinical symptoms in profiling sensitized individuals.. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:920–929.
113. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Parietaria profilin shows only limited cross-reactivity with birch and grass profilins. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:121–124.
114. Mellon MB, Frank BT, Fang KC. Mast cell alpha-chymase reduces IgE recognition of birch pollen profilin by cleaving antibody-binding epitopes. *J Immunol* 2002; 168:290–297.
115. Rodríguez-Ortiz PG, Muñoz- Mendoza D, Arias-Cruz A, González-Díaz SN y col. Características epidemiológicas de pacientes con alergia a alimentos atendidos en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica de Monterrey. *Rev Alerg Mex* 2009;56(6):185-9.
116. Rona RJ, Keil T, Summers C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46.

117. Rance F, Bousquet J, Manderscheid JC, Precision of skin prick test using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52:1031-5.
118. E González-Mancebo, D González-de-Olano, MJ Trujillo, S Santos, M Gandolfo-Cano, A Meléndez, R Juárez, P Morales, A Calso, O Mazuela, A Zapatero Prevalence of Sensitization to Lipid Transfer Proteins and Profilins in a Population of 430 Patients in the South of Madrid *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21(4): 278-282.
119. Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21:162–170.
120. Riccardo Asero and Valerio Pravettoni. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013, 13:000–000.
121. Karamloo F, Scheurer S, Wangorsch A, May S, Hausteiner D, Vieths S. Pru p 1, the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;756:281–293.
122. Scheurer S, Pastorello EA, Wangorsch A, Kastner M, Hausteiner D, Vieths S. Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:724–731.34.- 15.
123. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Wagner-Loew D, Starke A, Hunziker P. Birch pollen-related food allergy to legumes: identification and characterization of the Bet v 1 homologue in mungbean (*Vigna radiata*), Vig r 1. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1049–1055.
124. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1410–1417.
125. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:148-154.
126. K. Bhat, A. Harper & D. A. Gorard. Perceived food and drug allergies in functional and organic gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 969–973.

127. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343:1127–30.
128. Erica Boettcher and Sheila E. Crowe Dietary Proteins and Functional Gastrointestinal Disorders *Am J Gastroenterol* 2013; 108:728–736.
129. Bisschops R , Karamanolis G , Arts J *et al.* Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia . *Gut* 2008 ; 57 : 1495 – 503 .
130. Simren M , Mansson A , Langkilde AM *et al.* Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome . *Digestion* 2001 ; 63 : 108 – 15 .
131. Dunlop SP , Spiller RC . Nutritional issues in irritable bowel syndrome . *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001 ; 4 : 537 – 40 .
132. Eswaran S , Tack J , Chey WD . Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome . *Gastroenterol Clin North Am* 2011 ; 40 : 141 – 62
133. Feinle-Bisset C , Vozzo R , Horowitz M *et al.* Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia .*Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 170 – 81 .
134. Monsbakken KW , Vandvik PO , Farup PG . Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome — etiology, prevalence and consequences . *Eur J Clin Nutr* 2006 ; 60 : 667 – 72 .
135. Sapone A , Bai JC , Ciacci C *e t al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification . *BMC Med* 2012 ; 10 : 13 .
136. Crowe SE . In the clinic. Celiac disease . *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : ITC5- 1 – ITC5-15 .
137. Hall EH , Crowe SE . Environmental and lifestyle influences on disorders of the large and small intestine: implications for treatment . *Dig Dis* 2011 ;29 : 249 – 54 .
138. Mustalahti K , Lohiniemi S , Collin P *et al.* Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease . *Eff Clin Pract* 2002 ; 5 : 105 – 13.
139. Ludvigsson JF , Ludvigsson J . Coeliac disease in the father affects the newborn . *Gut* 2001 ; 49 : 169 – 75 .

140. Ludvigsson JF , Leffler DA , Bai JC *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms . *Gut* 2012 ; 62 : 43 – 52 .
141. Bizzaro N , Tozzoli R , Villalta D *et al.* Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance . *Clin Rev Allergy Immunol* 2012 ; 42 : 279 – 87 .
142. Massari S , Liso M , De Santis L *et al.* Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease . *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ; 155 : 389 – 94 .
143. Di Sabatino A , Corazza GR . Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012 ; 156 : 309 – 11 .
144. Volta U , Tovoli F , Cicola R *et al.* Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance) . *J Clin Gastroenterology* 2012 ; 46 : 680 – 5 .
145. Kurppa K , Collin P , Viljamaa M *et al.* Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study . *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 816 – 23 .
146. Salmi TT , Collin P , Jarvinen O *et al.* Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming coeliac disease . *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 541 – 52 .
147. Salmi TT , Collin P , Reunala T *et al.* Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis . *Dig Liver Dis* 2010 ; 42 : 28 – 32 .
148. Gecse K , Roka R , Ferrier L *et al.* Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity . *Gut* 2008 ; 57 : 591 – 9 .
149. Piche T , Barbara G , Aubert P *et al.* Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators . *Gut* 2009 ; 58 : 196 – 201 .
150. Carroccio A , Mansueto P , Iacono G *et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity . *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1898 – 906 .

151. Biesiekierski JR , Newnham ED , Irving PM *et al.* Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial . *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 508 – 14 .
152. Jones VA , McLaughlan P , Shorthouse M *et al.* Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome . *Lancet* 1982 ; 2 : 1115 – 7 .
153. NIAID-Sponsored Expert Panel Boyce JA , Assa ' ad A *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel . *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : S1 – 5.
154. Carroccio A , Brusca I , Mansueto P *et al.* A cytologic assay for diagnosis of food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : 254 – 60 .

## 9.- ANEXOS

### ANEXO 1.

#### CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES ROMA III

##### DESORDENES DEL FUNCIONAMIENTO INTESTINAL

1. En los últimos 3 meses, ¿qué tan frecuente tuvo dolor o malestar en su abdomen?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
2. Para las mujeres: Este malestar o dolor ¿ocurrió solamente durante su sangrado menstrual y no en otras ocasiones?  
0-No  
1-Sí  
2-No aplica ya que me encuentro en la menopausia o soy hombre
3. ¿Ha tenido este malestar o dolor por más de 6 meses o más?  
0-No  
1-Sí
4. ¿Qué tan frecuente este malestar o dolor mejoro o cedió después de evacuar?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Seguido  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
5. Cuando el malestar o dolor empieza¿tuvo mayor número de evacuaciones?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Seguido  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
6. Cuando el malestar o dolor empieza ¿tiene menor número de evacuaciones?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Seguido  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre

**Escala Alternativa:**

- 0-Nunca o rara vez
- 1-Como el 25% del tiempo
- 2-Como el 50% del tiempo
- 3-Como el 75% del tiempo

7. Cuando el malestar o dolor comienza ¿son sus evacuaciones disminuidas en consistencia (más sueltas)?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
8. Cuando el malestar o dolor comienza, ¿son sus evacuaciones aumentadas en consistencia (más duras)?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
9. En los últimos 3 meses, ¿qué tan seguido ha tenido menos de tres evacuaciones en una semana?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
10. En los últimos 3 meses, ¿qué tan seguido ha tenido evacuaciones duras o grumosas?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
11. En los últimos 3 meses, ¿qué tan seguido tuvo que pujar mucho para evacuar?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
12. En los últimos 3 meses, ¿qué tan seguido ha tenido la sensación de no vaciar por completo después de evacuar?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre

13. En los últimos 3 meses, ¿qué tan seguido tuvo la sensación de seguir evacuando después de pujar?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
14. En los últimos tres meses, ¿qué tan seguido tuvo que presionar en o alrededor del ano o remueves las evacuaciones para completar una evacuación?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Seguido
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
15. Alguno de los síntomas de constipación, englobados de la pregunta 9-16 ¿tienen más de 6 meses?
- 0-Sí
  - 1-No
16. En los últimos 3 meses, ¿qué tan seguido tiene evacuaciones líquidas o aguadas?
- 0-Nunca o rara vez (saltar a pregunta 19)
  - 1-Algunas Veces (25% de las veces)
  - 2-Frecuentemente (50% de las veces)
  - 3-La mayoría de las veces (el 75% de las veces)
  - 4-Siempre (el 100% de las veces)
17. En los últimos 3 meses, ¿al menos  $\frac{3}{4}$  de tus evacuaciones fueron líquidas o aguadas?
- 0-No
  - 1-Sí
18. ¿Empezó a tener evacuaciones líquidas o aguadas frecuentemente por más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí
19. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuentemente se ha distendido?
- 0-nunca
  - 1-Por menos de un día al mes
  - 2-Por un día al mes
  - 3-Dos o tres días al mes
  - 4-Un día a la semana
  - 5-Más de un día a la semana
  - 6-Diario
20. ¿Sus síntomas de distensión comenzaron hace más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí

21. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente se siente incómodamente lleno después de una comida de tamaño regular?
- 0-nunca
  - 1-Por menos de un día al mes
  - 2-Por un día al mes
  - 3-Dos o tres días al mes
  - 4-Un día a la semana
  - 5-Más de un día a la semana
  - 6-Diario
22. ¿Ha tenido esta sensación de incómodamente lleno después de las comidas desde hace mas de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí
23. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuentemente NO ha sido capaz de terminar una comida de tamaño regular?
- 0-No
  - 1-Sí
24. Esta incapacidad de terminar una comida de tamaño regular ¿ha sido por más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí
25. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o comezón en la parte media del abdomen?
- 0-nunca
  - 1-Por menos de un día al mes
  - 2-Por un día al mes
  - 3-Dos o tres días al mes
  - 4-Un día a la semana
  - 5-Más de un día a la semana
  - 6-Diario
26. ¿Ha tenido este dolor o comezón por más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí

## MÓDULO DE DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

1. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuentemente ha tenido dolor o molestia en medio del pecho?  
(no relacionado a problemas cardiacos)  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
2. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido agruras?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
3. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente tuvo dolor o ardor en la mitad del abdomen?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
4. ¿Ha tenido dolor o ardor en la mitad del abdomen por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
  
5. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o molestia en cualquier parte de su abdomen?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario

6. ¿Solamente ha tenido dolor (sin molestia ni mezcla de dolor con molestia)?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría del tiempo
  - 4-Siempre
7. ¿Este dolor o molestia ocurre solamente durante tu periodo menstrual y no en otras ocasiones?
- 0-No
  - 1-Sí
  - 2-No aplica porque tengo menopausia o soy un hombre
8. Cuando tiene el dolor ¿qué tan frecuentemente afecta sus actividades diarias?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría del tiempo
  - 4-Siempre
9. ¿Ha tenido este dolor por más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí
10. ¿Este dolor o ardor aparece y desaparece durante el mismo día?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría del tiempo
  - 4-Siempre
11. Usualmente ¿qué tan severo es el dolor o ardor en el medio de tu abdomen?
- 1-Muy leve
  - 2-Leve
  - 3-Moderado
  - 4-Severo
  - 5-Muy severo
12. ¿Fue este dolor o ardor afectado por comer?
- 0-No
  - 1-Empeora después de comer
  - 2-Disminuye después de comer

13. ¿Este dolor o ardor usualmente mejora o desaparece después de evacuar o pasar gases?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
14. Cuando este dolor o ardor comienza, ¿usualmente tiene cambios en el numero de evacuaciones (que aumenten o disminuyan)?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
15. Cuando este dolor o ardor comienzan, ¿usualmente tiene evacuaciones más duras o más líquidas?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
16. En los últimos 3 meses, ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o presión en el ano o recto cuando no ha tenido evacuaciones?
- 0-nunca
  - 1-Por menos de un día al mes
  - 2-Por un día al mes
  - 3-Dos o tres días al mes
  - 4-Un día a la semana
  - 5-Más de un día a la semana
  - 6-Diario
17. ¿Qué tanto ha durado la presión o el dolor?
- 1-De segundos a 20 minutos y desaparece completamente
  - 2-Más de 20 min
18. ¿El dolor en ano o recto desaparece completamente durante el mismo día?
- 0-No
  - 1-Sí
19. ¿La presión o dolor en el canal anal o recto, empezó hace mas de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí

## MÓDULO DE TRASTORNOS ESOFAGICOS FUNCIONALES

1. En los últimos 3 meses, ¿ha tenido sensación de llenado o de obstrucción o bulto en la garganta?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
2. ¿Ha tenido esta sensación por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
3. ¿Esta sensación ocurre entre comidas?  
0-No  
1-Sí
4. ¿Al comer o beber hay dolor al deglutir?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
5. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o malestar en medio del pecho (no relacionado a problemas cardiacos)?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
6. ¿Ha tenido este dolor de pecho por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
7. Cuando ha tenido este dolor de pecho ¿qué tan frecuente este se siente como ardor?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces

4-Siempre

8. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido agruras?
- 0-nunca
  - 1-Por menos de un día al mes
  - 2-Por un día al mes
  - 3-Dos o tres días al mes
  - 4-Un día a la semana
  - 5-Más de un día a la semana
  - 6-Diario
9. ¿Ha tenido agruras por más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí
10. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente se atora la comida o los líquidos o avanzan más lento después de deglutirlos?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
11. ¿Este síntoma de sensación de atorada la comida se asocia con agruras?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
12. ¿Ha tenido este problema por más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí

## MODULO DE NAUSEA, VOMITO O ERUPTOS

1. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido náusea?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
2. ¿Esta náusea empezó hace mas de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
3. ¿En los últimos 3 meses qué tan frecuente tiene vómito?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
4. ¿Ha tenido este vómito por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
5. ¿Se ha provocado el vómito?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
6. Cuando tuvo vómito en el último año, ¿este ocurrió en episodios separados de unos pocos días y luego paró?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
7. ¿Ha tenido por lo menos 3 episodios en el último año?

0-No

1-Sí

8. ¿En los últimos 3 meses has regurgitado comida?

0-nunca

1-Por menos de un día al mes

2-Por un día al mes

3-Dos o tres días al mes

4-Un día a la semana

5-Más de un día a la semana

6-Diario

9. ¿Ha tenido este problema de regurgitación por más de 6 meses?

0-No

1-Sí

10. Cuando hay regurgitación, ¿se mantiene en su boca antes de tragarla o escupirla?

0-Nunca o rara vez

1-Algunas veces

2-Frecuentemente

3-La mayoría de las veces

4-Siempre

11. ¿Ha tenido arcadas antes de que la comida llegue a la boca al tener la regurgitación?

0-Nunca o rara vez

1-Algunas veces

2-Frecuentemente

3-La mayoría de las veces

4-Siempre

12. ¿En los últimos 3 meses que tan frecuente experimenta eructos molestos?

0-nunca

1-Por menos de un día al mes

2-Por un día al mes

3-Dos o tres días al mes

4-Un día a la semana

5-Más de un día a la semana

6-Diario

13. ¿Estos eructos molestos tienen más de 6 meses?

0-No

1-Sí

## MÓDULO DE DISPEPSIA FUNCIONAL

1. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o malestar en medio del pecho (no relacionado a problemas cardiacos)?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
2. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente se ha sentido con agruras, molestias o ardor en el pecho?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
3. En los últimos 3 meses ¿Qué tan frecuente se siente incómodamente lleno después de una comida de tamaño regular?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
4. ¿Ha tenido esta sensación de incómodamente lleno después de las comidas desde hace mas de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
  
5. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuentemente NO has sido capaz de terminar una comida de tamaño regular?  
0-No  
1-Sí

6. ¿Esta incapacidad de terminar una comida de tamaño regular ha sido por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
7. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o ardor en medio de su abdomen?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
8. ¿Ha tenido este dolor o ardor por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
9. Este dolor o ardor, ¿ocurre y desaparece el mismo día?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
10. ¿Usualmente que tan severo fue el dolor o ardor en medio del abdomen?  
1-Muy leve  
2-Leve  
3-Moderado  
4-Severo  
5-Muy severo
11. ¿Este dolor o ardor se alivió con el uso de antiácidos?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
12. Este dolor o ardor mejoró, ¿o se detuvo después de evacuar o soltar gases?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre

13. ¿Qué tan frecuente este dolor o molestia se alivio moviéndose o cambiando de posición?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
14. En los últimos 6 meses ¿qué tan frecuente tuvo dolor fijo en medio del abdomen o en el lado superior derecho?
- 0-nunca
  - 1-Por menos de un día al mes
  - 2-Por un día al mes
  - 3-Dos o tres días al mes
  - 4-Un día a la semana
  - 5-Más de un día a la semana
  - 6-Diario
15. ¿Este dolor duró más de 30 min?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
16. ¿Este dolor empeoró?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
17. ¿Este dolor desapareció por completo entre episodios?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
18. ¿Este dolor detuvo tus actividades de la vida diaria o que acudiera a urgencias?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre

## MÓDULO DE CONSTIPACIÓN

1. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente ha tenido dolor o ardor en cualquier parte de su abdomen?  
0-nunca  
1-Por menos de un día al mes  
2-Por un día al mes  
3-Dos o tres días al mes  
4-Un día a la semana  
5-Más de un día a la semana  
6-Diario
  
2. Para mujeres: ¿Este dolor o molestia es solo en periodo menstrual y no en otras ocasiones?  
0-No  
1-Sí  
2-No aplica porque estoy en la menopausia o soy hombre
  
3. ¿Ha tenido este dolor o molestia por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
  
4. ¿Qué tan seguido esta molestia o dolor mejora o disminuye después de cada evacuación?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
  
5. Cuando este dolor o molestia comienza ¿tiene más evacuaciones?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
  
6. Cuando este dolor o molestia comienza ¿tiene menos evacuaciones?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre

7. Cuando este dolor o molestia comienza, ¿sus evacuaciones son más líquidas?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
8. Cuando este dolor o molestia comienza, ¿sus evacuaciones son más duras?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
9. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido menos de 3 evacuaciones en la semana?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
10. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido evacuaciones duras?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
11. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces se le han salido las evacuaciones?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
12. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de evacuaciones incompletas?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre

13. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha sentido que las evacuaciones no pueden pasar?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
14. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido que presionar en o alrededor del ano para evacuar?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
15. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para relajar o dejar caer las evacuaciones?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
16. Alguno de los síntomas de la pregunta 9 a 15 ¿comenzaron hace más de 6 meses?
- 0-No
  - 1-Sí
17. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido evacuaciones aguadas o líquidas?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre

## MÓDULO DE INTESTINO IRRITABLE

1. En los últimos 3 meses, ¿cuántas veces ha tenido dolor o molestia en cualquier parte del abdomen?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
  
2. Para mujeres: ¿Este dolor o molestia es solo en periodo menstrual y no en otras ocasiones?  
0-No  
1-Sí  
2-No aplica porque estoy en la menopausia o soy hombre
  
3. ¿Ha tenido este dolor o molestia por más de 6 meses?  
0-No  
1-Sí
  
4. ¿Qué tan frecuentemente este dolor o molestia mejora o para después de evacuar?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
  
5. Cuando este dolor o molestia comienza, ¿tiene más evacuaciones?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
  
6. Cuando este dolor o molestia comienza, ¿tiene menos evacuaciones?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre
  
7. Cuando este dolor o molestia comienza, ¿sus evacuaciones son más aguadas?  
0-Nunca o rara vez  
1-Algunas veces  
2-Frecuentemente  
3-La mayoría de las veces  
4-Siempre

8. Cuando este dolor o molestia comienza, ¿sus evacuaciones son más duras?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
9. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente sus evacuaciones son más duras?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre
10. En los últimos 3 meses ¿qué tan frecuente sus evacuaciones son mas aguadas?
- 0-Nunca o rara vez
  - 1-Algunas veces
  - 2-Frecuentemente
  - 3-La mayoría de las veces
  - 4-Siempre



| <b>En los últimos 2 meses cuando su hijo presento dolor o molestia arriba del ombligo, qué tan frecuente:</b> | 0% del tiempo<br><b>Nunca</b> | 25% del tiempo<br><b>De vez en cuando</b> | 50% del tiempo<br><b>Seguido</b> | 75% del tiempo<br><b>La mayoría del tiempo</b> | 100% del tiempo<br><b>Siempre</b> | <b>No lo sé</b> |
|---|-------------------------------|---|----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------|
| 6-¿Se quitó o mejoró el dolor o molestia de su hijo después de evacuar?                                       |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 7-¿Las evacuaciones de su hijo fueron más sueltas, aguadas de lo usual?                                       |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 8-¿Las evacuaciones de su hijo fueron más duras o grumosas de lo usual?                                       |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 9-¿Su hijo tuvo más evacuaciones de lo usual?   |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 10-¿ Su hijo tuvo menos evacuaciones de lo usual?   |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 11-¿Su hijo sintió distensión en el abdomen?  |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 12-¿Su hijo tuvo jaqueca?   |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 13-¿Tuvo su hijo dificultad para dormir?  |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 14-¿Tuvo su hijo dolor en brazos, piernas o espalda?  |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 15-¿Su hijo sintió mareo o se desmayo?  |                               |   |                                  |  |                                   |                 |
| 16-¿Su hijo faltó a la escuela o detuvo sus actividades diarias?  |                               |   |                                  |  |                                   |                 |

## **SECCIÓN B. DOLOR ABDOMINAL ALREDEDOR Y POR DEBAJO DEL OMBLIGO**

1. En los últimos 2 meses, ¿qué tan seguido su hijo tuvo dolor o molestia alrededor del abdomen o inferior? (por abajo del ombligo)
  - 0-Nunca
  - 1-De 1-3 veces en un mes
  - 2-Una vez por semana
  - 3-Varias veces a la semana
  - 4-Diario

**Si su hijo NO ha tenido dolor o molestia alrededor o en el abdomen abajo del ombligo en los últimos 2 meses, pasar a la sección C**

2. En los últimos 2 meses, ¿qué tanto dolor o molestia tuvo su hijo en el abdomen alrededor o por abajo del ombligo?
  - 1-Muy poco
  - 2-Algo (entre muy poco y mucho)
  - 3-Considerable
  - 4-Mucho
  - 5-No lo sé
3. Cuando su hijo presento dolor o molestia en el abdomen alrededor o por abajo del ombligo, ¿cuánto tiempo le duro?
  - 1-Menos de una hora
  - 2-De 1 a 2 horas
  - 3-De 3-4 horas
  - 4-Casi todo el día
  - 5-Todo el tiempo
4. ¿Por cuánto tiempo su hijo ha presentado dolor o molestia abdominal alrededor o abajo del ombligo?
  - 1-Un mes o menos
  - 2-2 meses
  - 3-3meses
  - 4-De 4 a 11 meses
  - 5-Más de un año

| <b>En los últimos 2 meses cuando su hijo presentó dolor o molestia alrededor o abajo del ombligo, que tan frecuente:</b> | 0% del tiempo<br><b>Nunca</b> | 25% del tiempo<br><b>De vez en cuando</b> | 50% del tiempo<br><b>Seguido</b> | 75% del tiempo<br><b>La mayoría del tiempo</b> | 100% del tiempo<br><b>Siempre</b> | <b>No lo sé</b> |
|--|-------------------------------|---|----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------|
| 5-¿Se quitó o mejoró el dolor o molestia de su hijo después de evacuar?  | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 6-¿Las evacuaciones de su hijo fueron más sueltas, aguadas de lo usual?  | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 7-¿Las evacuaciones de su hijo fueron más duras o grumosas de lo usual?  | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 8-¿Su hijo tuvo más evacuaciones de lo usual?  | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 9- ¿Su hijo tuvo menos evacuaciones de lo usual?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 10-¿Su hijo sintió distensión en el abdomen?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 11-¿Su hijo tuvo jaqueca?  | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 12-¿Tuvo su hijo dificultad para dormir?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 13-¿Tuvo su hijo dolor en brazos, piernas o espalda?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 14-¿Su hijo sintió mareo o se desmayó?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 15-¿Su hijo faltó a la escuela o detuvo sus actividades diarias?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |

16. En el último año, ¿cuántas veces su hijo presentó un episodio de dolor grave, intenso alrededor del ombligo que haya durado por más de 2 horas e hizo que su hijo parara por completo sus actividades?

0-Nunca

1-En una ocasión

2-En 2 ocasiones

3-De 3-5 ocasiones

4-En 6 o más ocasiones

16a. Durante el episodio de dolor abdominal intenso, ¿su hijo tuvo alguno de los siguientes síntomas?:

a. Falta de apetito                      0-No    1-Sí

b. Ganas de vomitar                    0-No    1-Sí

c. Vomito                                    0-No    1-Sí

d. Piel pálida                              0-No    1-Sí

e. Dolor de cabeza                        0-No    1-Sí

f. Ojos sensibles a la luz                0-No    1-Sí

16b. Entre los episodios de dolor abdominal intenso, ¿su hijo se recupero por completo por varias semanas o más?

0-No

1-Sí

**SECCION C. MOVIMIENTOS INTESTINALES (EVACUACIONES, POPIS, DEL "2")**

1. En los últimos 2 meses, ¿qué tan seguido tiene su hijo evacuaciones?

1-De 2 o menos evacuaciones a la semana

2-De 3 a 6 veces por semana

3-Una vez al día

4-De 2 a 3 veces al día

5-Más de 5 veces al día

6-No lo sé

2. En los últimos 2 meses, ¿cómo eran las heces de su hijo?

1-Muy duras

2-Duras

3-No muy duras y no muy aguadas

4-Muy aguadas

5-Líquidas

6-Depende (no siempre son iguales)

7-No lo sé

2ª. Si las heces de su hijo son usualmente duras, ¿por cuánto tiempo han sido así?

0-Menos de un mes

1-Un mes

2-Dos meses

3-Por 3 o más meses

3. En los últimos 2 meses, ¿le dolió a su hijo al evacuar?

0-No

1-Sí

3-No lo sé

| <b>En los últimos 2 meses, que tan frecuente:</b>  | 0% del tiempo<br><b>Nunca</b> | 25% del tiempo<br><b>De vez en cuando</b> | 50% del tiempo<br><b>Seguido</b> | 75% del tiempo<br><b>La mayoría del tiempo</b> | 100% del tiempo<br><b>Siempre</b> | <b>No lo sé</b> |
|--|-------------------------------|---|----------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------|
| 4-¿Su hijo tuvo que correr al baño para evacuar?   | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 5-¿Su hijo tuvo que batallar (pujar fuerte) para que salieran las evacuaciones?            | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 6-¿Su hijo evacuo con moco (blanco, amarillo, con estrías o baboso)?                       | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |
| 7-¿Su hijo tuvo sensación de no haber terminado de evacuar (ganas de hacer mas sin poder)? | 0                             | 1   | 2                                | 3  | 4                                 |                 |

8. En los últimos 2 meses, ¿las heces de su hijo fueron tan grandes que tapó el baño?

0-No

1-Sí

9. Algunos niños se aguantan evacuar aun y cuando hay un baño disponible, hacen esto cruzando sus piernas o retorciéndose. En los últimos 2 meses, estando en casa, ¿qué tan seguido su hijo aguanta no evacuar?

0-Nunca

1-De 1-3 veces por mes

2-Una vez por semana

3-Varias veces a la semana

4-Diario

10-¿Alguna vez su hijo fue revisado por un médico o enfermera y decir que su hijo tenía heces atoradas?

0-No

1-Sí

11- En los últimos 2 meses, ¿qué tan seguido su hijo mancha sus calzones con heces?

0-Nunca

1-Menos de una vez al mes

2-De 1-3 veces al mes

3-Una vez por semana

4-Varias veces a la semana

5-Diario

11a-Cuando su hijo mancha sus calzones con heces, ¿qué tanto lo hizo?

- 1-Sólo mancha
- 2-Pequeña cantidad de heces (menos de una evacuación completa)
- 3-Gran cantidad de heces (una evacuación completa)

11b. ¿Por cuánto tiempo su hijo ha manchado sus calzones?

- 1-Un mes o menos
- 2-Dos meses
- 3-Tres meses
- 4-De 4 a 11 meses
- 5-Un año o mas

**SECCIÓN D. OTROS SINTOMAS**

| En los últimos 2 meses, que tan frecuente su hijo:                                    | 0% del tiempo | 25% del tiempo   | 50% del tiempo | 75% del tiempo        | 100% del tiempo | No lo sé |
|---|---------------|------------------|----------------|-----------------------|-----------------|----------|
|   | Nunca         | De vez en cuando | Seguido        | La mayoría del tiempo | Siempre         |          |
| 1. ¿Eructó una y otra vez sin querer?   | 0             | 1                | 2              | 3                     | 4               |          |
| 2. ¿Tuvo paso de gases de manera muy frecuente?                                       | 0             | 1                | 2              | 3                     | 4               |          |
| 3. ¿Se distendió su abdomen durante el día(usted se percata de que esta distendido)?  | 0             | 1                | 2              | 3                     | 4               |          |
| 4. ¿Su hijo traga o deglute aire extra (usted puede escuchar el sonido cuando traga)? | 0             | 1                | 2              | 3                     | 4               |          |

5. En el último año, ¿cuántas veces ha vomitado su hijo, una y otra vez sin poder parar por 2 o más horas?

- 0-Nunca
- 1-Una vez
- 2-Dos veces
- 3-Tres veces
- 4-Cuatro o más veces

5ª. ¿Por cuánto tiempo su hijo ha tenido estos episodios de vómitos sin parar?

- 1-Un mes o menos
- 2-Dos meses
- 3-Tres meses
- 4-De 4 a 11 meses
- 5-Un año o mas

5b. ¿Su hijo usualmente presenta náusea cuando presenta estos episodios de vómitos sin parar?

0-No

1-Sí

5c. ¿Su hijo se encontraba SANO por varias semanas o más entre los episodios de vómitos sin parar?

0-No

1-Sí

6. En los últimos 2 meses, ¿qué tan seguido la comida le sube de regreso a la boca de su hijo tras haber comido?

0-Nunca

1-De 1-3 veces al mes

2-Una vez por semana

3-Varias veces a la semana

4-Diario

6a. Esto usualmente ocurre en menos de una hora de haber comido?

0-No

1-Sí

6b. ¿La comida le sube de regreso cuando duerme?

0-No

1-Sí

6c. ¿Usualmente su hijo presenta náusea y vómito cuando le regresa la comida a la boca?

0-No

1-Sí

6d. ¿Usualmente presenta dolor cuando le regresa la comida a la boca?

0-No

1-Sí

6e. ¿Qué hace su hijo con la comida que le regresa a la boca?

0-Se la traga de vuelta

1-La escupe

**INER**  
**ANEXO 2.**

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ GENERO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_  
 DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_ NO. EXPEDIENTE \_\_\_\_\_ TEL. \_\_\_\_\_ LANCETA \_\_\_\_\_

| <b>PRUEBAS CUTANEAS</b> |        |         |    | <b>DESGLÓSE MALEZAS</b> |         |   |        |         |
|-------------------------|--------|---------|----|-------------------------|---------|---|--------|---------|
| <b>FECHA</b>            |        |         |    | <b>FECHA</b>            |         |   |        |         |
|                         | RONCHA | ERITEMA |    | RONCHA                  | ERITEMA |   | RONCHA | ERITEMA |
| 1                       |        |         | 39 |                         |         | 1 |        |         |
| 2                       |        |         | 40 |                         |         | 2 |        |         |
| 3                       |        |         |    |                         |         | 3 |        |         |
| 4                       |        |         |    |                         |         | 4 |        |         |
| 5                       |        |         |    |                         |         | 5 |        |         |
| 6                       |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 7                       |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 8                       |        |         | 1  |                         |         |   |        |         |
| 9                       |        |         | 2  |                         |         |   |        |         |
| 10                      |        |         | 3  |                         |         |   |        |         |
| 11                      |        |         | 4  |                         |         |   |        |         |
| 12                      |        |         | 5  |                         |         |   |        |         |
| 13                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 14                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 15                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 16                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 17                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 18                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 19                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 20                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 21                      |        |         | 1  |                         |         |   |        |         |
| 22                      |        |         | 2  |                         |         |   |        |         |
| 23                      |        |         | 3  |                         |         |   |        |         |
| 24                      |        |         | 4  |                         |         |   |        |         |
| 25                      |        |         | 5  |                         |         |   |        |         |
| 26                      |        |         | 6  |                         |         |   |        |         |
| 27                      |        |         | 7  |                         |         |   |        |         |
| 28                      |        |         | 8  |                         |         |   |        |         |
| 29                      |        |         | 9  |                         |         |   |        |         |
| 30                      |        |         | 10 |                         |         |   |        |         |
| 31                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 32                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 33                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 34                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 35                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 36                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 37                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |
| 38                      |        |         |    |                         |         |   |        |         |

### Anexo 3

#### ALIMENTOS RICOS EN LPTs Y PROFILINAS

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ GENERO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_  
 DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_ NO. EXPEDIENTE \_\_\_\_\_ TEL. \_\_\_\_\_ LANCETA \_\_\_\_\_

| <b>PRUEBAS CUTANEAS</b> |                    |        |         |    |                  |        |         |                   |               |        |         |
|-------------------------|--------------------|--------|---------|----|------------------|--------|---------|-------------------|---------------|--------|---------|
| <b>FECHA</b>            |                    |        |         |    |                  |        |         |                   |               |        |         |
| <b>LTP</b>              |                    |        |         |    |                  |        |         | <b>PROFILINAS</b> |               |        |         |
|                         |                    | RONCHA | ERITEMA |    |                  | RONCHA | ERITEMA |                   |               | RONCHA | ERITEMA |
| 1                       | Melocoton          |        |         | 27 | Fresa            |        |         | 52                | Melon         |        |         |
| 2                       | Nuez               |        |         | 28 | Pera             |        |         | 53                | Pimienta      |        |         |
| 3                       | Cereza             |        |         | 29 | Naranja          |        |         | 54                | Litchi        |        |         |
| 4                       | Ciruela            |        |         | 30 | Uva              |        |         | 55                | Apio          |        |         |
| 5                       | Aguacate           |        |         | 31 | Limon            |        |         | 56                | Piña          |        |         |
| 6                       | Papa               |        |         | 32 | Granada          |        |         | 57                | Trigo         |        |         |
| 7                       | Mandarina          |        |         | 33 | Alubias          |        |         | 58                | Extracto LTP  |        |         |
| 8                       | Jitomate Cocido    |        |         | 34 | Lechuga          |        |         | 59                | Extracto prof |        |         |
| 9                       | Jitomate Crudo     |        |         | 35 | Esparrago Crudo  |        |         |                   |               |        |         |
| 10                      | Tomate Cocido      |        |         | 36 | Esparrago Cocido |        |         |                   |               |        |         |
| 11                      | Tomate Crudo       |        |         | 37 | Cebolla Cruda    |        |         |                   |               |        |         |
| 12                      | Kiwi               |        |         | 38 | Cebolla Cocida   |        |         |                   |               |        |         |
| 13                      | Soya Cocida        |        |         | 39 | Zanahoria Cruda  |        |         |                   |               |        |         |
| 14                      | Soya Cruda         |        |         | 40 | Zanahoria Cocida |        |         |                   |               |        |         |
| 15                      | Manzana Cocida     |        |         | 41 | Perejil          |        |         |                   |               |        |         |
| 16                      | Manzana Cruda      |        |         | 42 | Brocoli Crudo    |        |         |                   |               |        |         |
| 17                      | Avellana           |        |         | 43 | Brocoli Cocido   |        |         |                   |               |        |         |
| 18                      | Cacahuate          |        |         | 44 | Nabo             |        |         |                   |               |        |         |
| 19                      | Lentejas Cocidas   |        |         | 45 | Cebada           |        |         |                   |               |        |         |
| 20                      | Lentejas Crudas    |        |         | 46 | Arroz            |        |         |                   |               |        |         |
| 21                      | Semilla de Girasol |        |         | 47 | Mostaza          |        |         |                   |               |        |         |
| 22                      | Maíz               |        |         | 48 | Almendra         |        |         |                   |               |        |         |
| 23                      | Mora               |        |         | 49 | Castaña          |        |         |                   |               |        |         |
| 24                      | Durazno            |        |         | 50 | Manzana roja     |        |         |                   |               |        |         |
| 25                      | Platano            |        |         | 51 | Manzana cocida   |        |         |                   |               |        |         |

## ANEXO 4

### “PREVALENCIA DE LA SENSIBILIZACION A ALIMENTOS RICOS EN LIPOPROTEINAS DE TRANSFERENCIA DE LIPIDOS Y PROFILINAS EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)”

México D. F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2013

Señor(a): \_\_\_\_\_

Le invitamos a participar en el estudio

### “PREVALENCIA DE LA SENSIBILIZACION A ALIMENTOS RICOS EN LIPOPROTEINAS DE TRANSFERENCIA DE LIPIDOS Y PROFILINAS EN LOS PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)”

La rinitis y asma alérgica son enfermedades crónicas que afectan las vías aéreas, en su mayoría están relacionadas con alergia a componentes del medio ambiente, por ejemplo los ácaros, la piel o el pelo de animales, polen de los árboles, pastos o malezas, a los que llamamos alérgenos.

Algunas veces tener positivas las pruebas cutáneas a ciertos pólenes se asocia con sensibilización a ciertas proteínas presentes en ciertos alimentos y puede significar alergia a estos, y la ingesta de estos, puede generar descontrol de la sintomatología del asma y la rinitis, así como datos de molestias en comezón, hormigueo, hinchazón de lengua, labios, garganta, faringe dolor abdominal, agruras, ronchas estreñimiento, diarrea. El presente protocolo tiene como objetivo principal evaluar la sensibilización a estas proteínas

Este estudio se realizará según el Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki, la cual asegura que su participación es **VOLUNTARIA y CONFIDENCIAL**.

#### **¿Qué pasa si tomo la decisión de participar?**

Se le realizaran los siguientes procedimientos:

**PRUEBAS CUTÁNEAS:** Evalúan si existe sensibilidad a diversas sustancias (extractos alérgicos y alimentos), mediante la aplicación de estas en la piel de los antebrazos.

**INDICACIONES PREVIAS A LAS PRUEBAS CUTANEAS.** No ingerir antihistamínicos (Loratadina, Cetirizina, Ketotifeno, Ranitidina, etc) con siete días de anticipación, así como esteroides sistémicos (Prednisona, Deflazacort) con un mes de anterioridad.

**TOMA DE MUESTRA DE SANGRE PERIFERICA.** Para obtener información sobre la presencia de marcadores específicos de sensibilización a estas proteínas. se tomara un poco de su sangre para evaluar biomarcadores, (Inmunoglobulina E total y específica, y eosinófilos células pertenecientes al sistema inmune que circulan en la sangre, responsables de los síntomas clínicos que padece) de esta enfermedad.

**INDICACIONES PARA LA TOMA DE SANGRE PERIFERICA** La toma de sangre es un procedimiento sencillo, que va a realizarse posteriori a la realización de las pruebas cutáneas.

**CUESTIONARIO ROMA II.** Cuestionario que evalúa los síntomas de trastornos gastrointestinales funcionales se realizara como parte de su evaluación inicial con el fin de identificar trastornos gastrointestinales

**CLASIFICACION POR ARIA.** Evaluación clínica de los síntomas de rinitis alérgica, su frecuencia, presentación e intensidad que se realiza en cada visita en la que usted acuda para la aplicación del frasco nuevo de inmunoterapia especifica, con el fin de poder estadificar su asma y reajustar el tratamiento farmacológico de la misma.

**CLASIFICACION POR GINA.** Evaluación clínica de los síntomas de asma su frecuencia y presentación, así como un componente objetivo que se basa en la medición de la función pulmonar que se evalúa realizando espirometría en cada visita en la que usted acuda para la aplicación del frasco nuevo de inmunoterapia especifica, con el fin de poder estadificar su asma y reajustar el tratamiento farmacológico de la misma.

### **¿Qué riesgos existen?**

Los riesgos de pruebas cutáneas: aparición de ronchas en sitio donde no se aplica las pruebas, aparición de síntomas como rinitis (escurrimiento nasal, estornudos, constipación nasal). El riesgo de reacciones graves (tos o silbido de pecho) es extremadamente bajo aproximadamente 0.04%.

### **¿Existe un beneficio para mí?**

Participar en este protocolo puede beneficiarle, ya que Usted tendrá monitorización clínica más estrecha, recibirá atención medica con una intervalo aproximado de 5 semanas durante los próximos 4 meses, en cada una de las visitas médicas se realizarán evaluaciones clínicas (consultas) y procedimientos (espirometrías) para evaluar su rinitis y asma, así como evaluación de laboratorios (biometría hemática e inmunoglobulina E ) de manera gratuita que puede utilizar para otras consultas asignadas en los diferentes servicios del INER.

### **¿Quién recibirá los resultados de este ensayo?**

El resultado de los procedimientos diagnosticos (Pruebas cutáneas, toma de sangre) su ejecución e interpretación serán realizadas por médicos alergólogos e inmunólogos, así como por investigadores del INER. Los procedimientos se ejecutarán de manera clara para las personas que decidan participar. La información generada de esta investigación se mantendrá resguardada en todo momento y su confidencialidad será garantizada.

### **Si tomo la decisión de empezar el estudio, ¿puedo cambiar de opinión?**

Usted puede rechazar de participar en este estudio, darse de baja en cualquier momento sin necesidad de justificarse y nadie podrá oponerse a su voluntad. No existe ninguna obligación de participar y tiene toda la libertad para rechazar cualquier prueba, sin repercusión en su seguimiento y control farmacológico de la enfermedad.

Antes de firmar este consentimiento, haga usted las preguntas que le parecen necesarias al médico, el cual está en la mejor disposición de brindarle cualquier información adicional o aclaración relativa al estudio.

**CONSENTIMIENTO**

Certifico haber leído este documento (o que alguien me lo ha leído). Todas las explicaciones que me fueron dadas me han satisfecho y tuve la oportunidad de hacer preguntas. Entendí perfectamente lo que va a pasar, los riesgos y el beneficio. Soy libre de darme de baja de este estudio en cualquier momento.

**ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO EN LAS CONDICIONES ANTES MENCIONADAS**

\_\_\_\_\_  
*Nombre y apellido del Voluntario*

\_\_\_\_\_  
*Nombre y apellido del Testigo*

*Fecha:* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dr. \_\_\_\_\_

*Investigador responsable (Tel: 54871740)*

*Nombre, parentesco y teléfono de Familiar para avisar en caso de eventualidad:*

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
***Dra. Rocío Chapela Mendoza***  
***Presidenta del Comité de Ética***  
***Teléfono 54 87 17 00 ext. 5110 y 5254.***