



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

ALERGIA ALIMENTARIA EN PACIENTES CON RINITIS
ALÉRGICA Y ASMA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

OLGA KAREN BARCENAS HERNANDEZ

TUTORES DE TESIS:

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

Agosto 2019



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.

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de enseñanza

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas

Jefa del departamento de formación de posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez

Profesor titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero

Tutor de tesis

I. Título. Alergia alimentaria en pacientes con rinitis alérgica y asma

II. Marco Teórico

A. Alergia alimentaria

La alergia alimentaria (AA) es un efecto adverso para la salud que surge de una respuesta inmune específica, la cual es reproducible al exponerse a un alimento dado.¹

B. Epidemiología

La prevalencia de la alergia alimentaria, depende de cada alimento, así como del método con el que se estudie (encuesta, reto alimentario, prueba cutánea con alimento, IgE específica para alimentos, etc...), ejemplo de ello es que si se utiliza el interrogatorio su frecuencia es seis veces mayor que la prevalencia reportada por reto oral.

La prevalencia de alergia a los alimentos es generalmente mayor en niños que en adultos.¹ Los niños con trastornos atópicos tienden a tener una mayor prevalencia de AA, aproximadamente el 40% de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave tienen alergia a los alimentos y aproximadamente el 6% de los niños con asma presentan sibilancias inducidas por algún alimento.²

En áreas como Europa y los Estados Unidos tienen estimaciones de prevalencia de AA de 1 a 5%.³ Nwaru et al, llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de la alergia alimentaria a los "*alimentos comunes*" en Europa, compilando 42

estudios reportaron una prevalencia general del 6% (IC95% 5.7% -6.4%) sin embargo, al analizar solo las AA que fueron diagnosticadas mediante reto oral la prevalencia más alta fue para la alergia a la leche de vaca (0.6%) en contraste las alergias al trigo y los mariscos que presentaron una frecuencia del 0.1%. Interesantemente la prevalencia de la alergia a la leche de vaca y la alergia al huevo fueron más reportadas en los grupos de edad más jóvenes mientras que la alergia al cacahuate, a la nuez, pescado y mariscos fue mayor en pacientes adultos.⁴

Gupta et. al., utilizaron una encuesta electrónica en los hogares de Estados Unidos de América de 2009 a 2010 y estimaron que el 8% de los niños tienen AA, el 2.4% presentan AA a más de un alimento, pero el 3% desarrolla reacciones severas con algún tipo de alimento.⁵ En el 2004 Sampson realizó una revisión en Estados Unidos de América de los últimos estudios enlistando los siguientes alimentos como los más prevalentes en alergia alimentaria:⁶

Prevalencia de alergias alimentarias en Estados Unidos de América		
Alimento	Niños	Adultos
Leche	2.5%	0.3%
Huevo	1.4%	0.2%
Cacahuate	0.8%	0.6%
Nuez	0.2%	0.5%
Pescado	0.1%	0.4%
Mariscos	0.1%	2.0%
General	6%	3.7%

Tabla 1. Prevalencia de alergias alimentarias en Estados Unidos de América

En una serie de casos de anafilaxia revisadas en Navarra (España) en 1998, los alimentos causales más frecuentes en niños fueron la leche, el huevo y las legumbres; mientras que en adultos la AA fue a frutas, frutos secos y mariscos.⁷

En Latinoamérica, Marrugo reportó una prevalencia de 14.9% de alergia alimentaria en la ciudad Cartagena (Colombia), según datos obtenidos mediante encuestase demostró que el alimento más asociado a AA fueron las frutas y verduras con un 41.8%. En este estudio se encontró mayor prevalencia en adultos que en niños, posiblemente a que los padres no perciben síntomas sutiles de alergia alimentaria del paciente pediátrico. Al igual que estudios de otros países se reportó que la AA es más frecuente en pacientes atópicos respecto a los que no lo son.⁸

En México no se cuenta con suficientes estudios que informen sobre la prevalencia de la alergia alimentaria; en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Monterrey (México), se encontró a la AA como una comorbilidad de los pacientes que acudían a un servicio de alergología, reportando que los pacientes con esta enfermedad representaban el 2.6% de su población. encontraron como principales alimentos causales a la leche, frutas y huevo, siendo los síntomas gastrointestinales los más reportado.⁹

En un estudio transversal realizado en Guadalajara, México de abril a junio del 2016 se reportó una prevalencia de AA de 7.8% por cuestionario, el estudio incluyo 1992 adolescentes de entre 15 a 18 años de edad.¹⁰

C. Tolerancia oral

Osborne y Wells en 1911 describieron por primera vez que los antígenos presentes en la dieta no inducen ningún tipo de respuesta sistémica, lo cual se le denomina "tolerancia oral".¹¹ Este concepto fisiológico es sumamente complejo, todos los mecanismos que a continuación se mencionan funcionan en adecuada simbiosis, la pérdida o la disfunción del más mínimo integrante de alguno de ellos conlleva al desarrollo de entidades como la autoinmunidad o la alergia.

C1. Tejido linfoide asociado a mucosas y microbioma

Mantener la tolerancia requiere interacciones complejas entre las células no inmunes y las células que forman el tejido linfoide asociado al intestino (GALT- *gut-associated lymphoid tissue*),¹² como ejemplo se ha demostrado que las células presentadoras de antígeno y los macrófagos de la mucosa intestinal son hiposensibles a muchos ligandos microbianos y secretan altos niveles de citocinas inmunorreguladoras, como la interleucina-10 (IL-10). Cuando hay una pérdida del equilibrio de este sistema puede presentarse una respuesta a antígenos alimentarios inocuos, como las alergias alimentarias mediadas por IgE.

La biota intestinal ha sido involucrada, la presencia de especies como: *Bifidobacterium longum 35624*, *Clostridia*, y *Bacteroides fragilis* ha sido asociada con la producción de células T-reg

C2. Células presentadoras de antígeno

La tolerancia puede ser impulsada en gran medida por las células presentadoras de antígeno (CPA) dentro de la lámina propia que toman muestras de antígenos en la

luz intestinal y promueven la diferenciación de las células T, de acuerdo con estudios realizados en modelos murinos se han encontrado dos poblaciones de CPA CD11c+ en la lámina propia fagocitos CX3CR1+CD103⁻ y CX3CR1-CD103⁺.¹²

Las CD CX3CR1-CD103⁺ pueden obtener antígenos lumbinales en el intestino, migrar a los ganglios mesentéricos e inducir a las células T reguladoras (T-reg) a través de la activación de TGF- β y producción de ácido retinoico (derivados de la vitamina A) que a su vez participan en la activación de células T-reg induciendo a la síntesis de IL-10. Además, estas CD pueden expresar indoleamina 2,3-dioxigenasa, una enzima implicada en el catabolismo del triptófano. La indoleamina 2,3-dioxigenasa favorece la conversión de células T-reg.¹³

C3. Linfocitos T reguladores

Existen tres tipos de linfocitos T reguladores (T-reg) hasta ahora descritos: las células vírgenes-*naive*, (nT-reg) que provienen del timo, las inducibles (iT-reg) en vía periférica y las células T reguladoras efectoras, tradicionalmente referidas como T regCD4⁺CD25⁺ y la expresión del factor de transcripción *FOXP3*, estas últimas podrían ser inducidas por los antígenos de la dieta, Kim et al demostró que ratones alimentados con dieta elemental en condiciones de esterilidad presentaban menor número de T-reg en biopsias de intestino delgado, comparados con ratones alimentados de manera habitual, lo que aparentemente comprueba la presente hipótesis y que podría ser un evento que suceda en humanos.¹⁴ Esta estirpe celular se caracteriza por la secreción de grandes cantidades de IL-10 y TGF- β , pero también pueden inhibir o bloquear la presentación antigénica mediante la expresión de los co-estimuladores como CTLA-4 (*T-lymphocyte associated protein 4*) y PD-1

(*programmed cell death protein 1*) pero también pueden liberar factores citotóxicos como granzima A que lisan a células efectoras. La mutación del gen *FOXP3* característico de las T-regs, asociada con la presencia de AA, esto ha sido demostrado en una serie de casos donde los pacientes con esta mutación presentaban múltiples alergias alimentarias.¹⁵

C4. Linfocitos Th3 y B reguladores

Las células Th3 se caracterizan por la presencia del péptido de latencia activada (LAP) y la síntesis de TGF- β , la cual suprime la activación de mastocitos intestinales lo que evita el desarrollo de eventos severos como la anafilaxia además de participar en la activación de T-reg. Por otra parte, los linfocitos B reguladores (B-reg) inducen la síntesis de IgG4 en un microambiente rico en IL-10.¹⁶

D. Fisiopatología

La fisiopatología de la alergia alimentaria se ha clasificado de manera didáctica en tres tipos: mediada por IgEo hipersensibilidad tipo I -HSI, mediada por células o hipersensibilidad tipo IV (HSIV) y mixta, donde los mecanismos HSI e HSIV coinciden.

La fisiopatogenia de las alergias alimentarias mediadas por IgE están bien caracterizada.¹⁷

La alergia alimentaria mediada por IgE se produce por una respuesta inmune adaptativa efectiva contra las proteínas de los alimentos, posterior a la ingestión, la gran mayoría de las proteínas de los alimentos se descomponen por el ácido gástrico y las enzimas digestivas. Posteriormente, las proteínas y los péptidos de los alimentos intactos restantes se transportan desde el lumen a la mucosa a través de las células epiteliales intestinales (EC) y mediante EC especializadas llamadas células M componente del GALT, localizada en el ileón terminal. Son captados por células presentadoras de antígeno y presentados a células T cooperadoras (Th). La liberación de citocinas resultante determina si hay una respuesta Th1 o Th2. La respuesta Th1 es la respuesta mediada por células. En contraste, la respuesta Th2 estimula eosinófilos, basófilos y mastocitos, junto con células B que producen IgE. Cuando las proteínas de los alimentos desencadenan inadecuadamente una respuesta predominante de Th2, el resultado es una hipersensibilidad de tipo I y una alergia alimentaria mediada por IgE.¹⁸ Además de las células dendríticas también las células epiteliales intestinales pueden expresar antígenos HLA de clase II y

pueden funcionar como células presentadoras de antígeno en células T CD4 (+) dentro de la mucosa intestinal.¹⁹

La interacción entre CD28, que está presente en las células T, con CD80 y CD86, que se expresan en las células dendríticas, induce la activación de las células T, mientras que la interacción de CD80 y CD86 con la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) presente en las células T regula a la baja activación de células T.²⁰

Varios factores juegan un papel en el desarrollo de la polarización Th2. La IL 4 secretada por las células linfoides innatas (ILC), los basófilos y las células NK, son un factor importante en el desarrollo posterior de las respuestas inmunes de tipo 2.²¹

La exposición posterior al alérgeno alimentario desencadena la degranulación mediada por IgE de las células efectoras inmunes, como los mastocitos y los basófilos, lo que resulta en una manifestación rápida de los síntomas. Los epítopos derivados de alérgenos alimentarios se unen a las moléculas de IgE unidas a los receptores FcεRI en la superficie de estas células efectoras; lo que lleva a la liberación de histamina preformada y otros mediadores inflamatorios de la reacción alérgica inmediata. Después de esta fase inmediata de la respuesta, la producción de novo de leucotrienos, factor de activación plaquetaria y citoquinas como la interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13 mantiene la inflamación alérgica.²²

Comúnmente en sujetos alérgicos a alimentos así como en sujetos sanos se encuentran anticuerpos IgG e IgA pero no se relacionan con la reactividad clínica,

se cree que son protectores al funcionar como anticuerpos bloqueadores, y esto es apoyado ya que aumentan en respuesta a la inmunoterapia.²³

Los mecanismos por los cuales IgG4 podría inhibir la activación de mastocitos o basófilos podrían incluir la actividad de IgG4 como un “anticuerpo bloqueador”, uniéndose al alérgeno antes de que este se encuentre con la IgE unida a las superficies de los basófilos o mastocitos, o la activación dependiente de IgG4 de los receptores Fc γ inhibitorios en la superficie de estas células.¹²

D. Mecanismos de sensibilización

Se han reportado casos de pacientes que al ingerir determinado alimento por primera vez presentan alguna reacción alérgica mediada por IgE, lo que llevo a generar la hipótesis que además de la sensibilización oral existen otras rutas de sensibilización en estos pacientes.

Se cree que una de estas rutas es la sensibilización intrauterina, los anticuerpos IgE contra diversos antígenos pueden pasar vía transplacentaria de la madre hacia el recién nacido, lo que genera la sensibilización alérgica de manera temprana.²⁴

Otra vía de sensibilización de la que se tienen más evidencia es la epicutánea, la aparición temprana y la gravedad del eccema en pacientes con dermatitis atópica se han asociado directamente con un mayor riesgo de alergias a los alimentos. Se ha encontrado también que hay ciertas toxinas bacterianas que favorecen la ruptura de la barrera epitelial cutánea permitiendo un mayor paso de alérgenos a través de esta barrera, como la enterotoxina estafilocócica. En el 2014 Han et al, demostró la sensibilización por vía epicutánea con ovoalbúmina, estos ratones fueron expuestos además a enterotoxina estafilocócica, presentando incremento en la producción de IL-33 por el daño directo a las células epiteliales, favoreciendo la estimulación de respuesta tipo Th2.²⁵ Este mismo efecto fue observado en modelos murinos en los que se utilizaron adyuvantes exógenos para romper la tolerancia oral, la expresión de IL-33 por las células epiteliales intestinales impulsó la expresión de OX40L en CD103+ intestinales, lo que produce una respuesta mediada por mecanismos Th2.²⁶

E. Panalergenos

La mayoría de los pacientes parece mostrar reacciones adversas al contacto con múltiples fuentes de alérgenos, lo que podría ser causado por polisensibilización o por la presencia de reactividad cruzada. Este concepto explica que los anticuerpos IgE originados inicialmente contra un alérgeno dado pueden unirse a moléculas homólogas que se originan en una fuente de alérgenos diferente.^{27,28} Lo cual se conoce como mimetismo molecular o reacción cruzada por ejemplo: IgE específica a X es capaz de reconocer al antígeno Y.

La base de los reconocimientos cruzados es la presencia de epítomos de IgE lineales conservados entre miembros de la misma familia de proteínas,²⁹ la relación filogenética da como resultado un alto grado de homología ($\geq 80\%$) en la estructura primaria de la secuencia de 100 aminoácidos de ciertas regiones específicas de la proteína, lo anterior ha sido descrito como homología.³⁰

Sin embargo, entre ciertos alérgenos homólogos se ha observado poca o ninguna reactividad cruzada, este fenómeno se puede explicar con el concepto de similitud proteica, en donde dos proteínas de diferente especie pueden presentar la misma forma terciaria (plegamientos) y/o cuaternaria (cambios pos-traduccionales) favoreciendo al mimetismo molecular. (doi.org/10.1159/000082332).

Muchos alérgenos con estas características están involucrados en funciones vitales generales de su especie y, por lo tanto, pueden encontrarse ampliamente distribuidos en plantas, frutos y vegetales, dando lugar a la definición de panalérgenos. (20298513)

Entre los panalergenos mas identificados y relacionados entre polenes y alieimentos del reino vegetal se encuentran profilinas, vivilinas, proteínas de transporte lipidico, pocalcinas, proteinas de la inmunidad innata de especies vegetales como PR-10, cabe mencionar que existen panelergenos entre otras especies diferentes al reino vegetal como lipocalinas, tropomiosinas , albuminas.

E1. Profilinas

Las profilinas son proteínas de unión a actina (monómero) de 12–16 kDa, expresadas en todas las células eucariotas y ciertos virus. (27129102) Las proflinas promueven la polimerización de los filamentos de actina y los monómeros (generación del citoesqueleto y movimiento). Su papel en tales procesos esenciales explica su expresión ubicua y altos niveles de conservación. (28760720) Sus isoformas comprenden una secuencia de 100 a 131 aminoácidos. Aunque esta secuencia de aminoácidos varía sustancialmente entre cada profilina de diferentes organismos (secuencia preservada con al menos el 75% siendo el mismo entre organismos distantemente relacionados) los estudios estructurales han demostrado que asumen estructuras tridimensionales (3D) muy similares. (28509986) La estructura está altamente conservada en todas las especies, consiste en una lámina β antiparalelo central de 6 cadenas y dos hélices α situadas en los lados terminales N y C. (10.1111/pai.12563)

La primer profilina descrita fue Bet v 2 del polen de abedul, se identificó en 1991. (<https://doi.org/10.1159/000082332>) La sensibilización a las profilinas generalmente está relacionada con la sensibilización primaria a una fuente de polen específica y afecta

hasta el 50% de los pacientes alérgicos al polen.

(<https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.01.003>)

Las profilinas tienen poca relevancia clínica ya que dada su labilidad a la digestión con pepsina y la sensibilidad térmica solo es capaz de desencadenar reacciones locales como síndrome de alergia oral. Hay pocos casos reportados de casos con síntomas sistémicos sobre todo en países donde hay una alta prevalencia de sensibilización a pastos. A pesar de ser considerado un alérgeno menor, profilina es el alérgeno principal de algunos alimentos vegetales, por ejemplo, melón (Cuc m 2), naranja y soja (Gly m 3). (10.1111/pai.12563, 28760720)

E2. Proteínas de transporte de lípidos no específicas (nsLTP)

Las proteínas de transferencia de lípidos no específicas (nsLTP) son los alérgenos de alimentos vegetales más prevalentes en el sur de Europa. (doi.org/10.1016/j.paed.2019.01.003)

Las nsLTP pertenecen a la superfamilia de prolaminas que incluye varias familias de alérgenos, incluidos los inhibidores de la alfa-amilasa, las albúminas 2S y las proteínas de transferencia de lípidos específicas (sLTPs). Todos los miembros de la superfamilia de prolamina comparten el patrón de aminoácidos conservado de ocho residuos de cisteína. ((10.1111/pai.12563). Sus diferentes funciones posibles incluyen síntesis de cutina, oxidación, embriogénesis somática, alérgenos, señalización de plantas y defensa de plantas (por lo que pertenece a la clase de las PR14). (18270740)

Pru p3 encontrado en el durazno es el más común de importancia clínica y la nsLTP más estudiada. Es una pequeña proteína de aproximadamente 9-10 kDa. En Pru p3

hay una región que contiene ocho residuos de cisteína que forman una red de cuatro puentes disulfuro. Esta región hace que la proteína sea altamente resistente tanto al pH así como a las altas temperaturas, por lo que son estables durante la cocción. En la molécula de nsLTP hay tres epítopos de unión a IgE, estos epítopos se comparten con otras frutas con una identidad de secuencia tan alta como 81%.

Son alérgenos importantes en las frutas de las familia de las Rosaceae (manzanas, peras) y Prunoideae (melocotones, albaricoques, ciruelas, cerezas) donde se encuentran en mayor concentración en la cáscara de las frutas. La alergia a las nsLTP confiere un mayor riesgo de anafilaxiadiferencia de las profilinas y PR10.

(10.1097/ACI.0b013e32833973fb)

E3. Polcalcinas

Las polcalcinas son una porción de proteínas restringidas al polen, son proteínas de unión a calcio(Ca^{2+}) comparten dominios comunes constituidos por *motifs* tipohélice-bucle-hélice; comprenden un grupo importante de moléculas alérgicas de este tipo. su función biológica aún no está bien establecida.(27129102)

Tienen una masa molecular de 9–28 kDa. de acuerdo con el número de *motifs* de que puedan unirse al calcio, al menos tres tipos de polcalcinas se han descrito en el polen, es decir, los que muestran dos (AIn g 4, Amb a 9, Art v 5, Bet v 4, Che a 3, Cyn d 7, Fra e 3, Ole e 3, Phl p 7 y Syr v 3), tres (Amb a 10 y Bet v 3) y cuatro (Jun o 4 y Ole e 8) dominios de unión a calcio. La estructura tridimensional de las polcalcinas se caracteriza por una hélice que muestra un pliegue típico de todas las proteínas.(20298513)

La primera polcalcina clonada fue la del polen de abedul (Bet v 4). Pero la polcalcina de polen más representativa es Phl p 7 de *Phleum pratense* (Timothy grass). rPhl p 7 exhibió una potente actividad alérgica y es capaz de inducir la liberación de histamina basófila y reacciones cutáneas de tipo inmediato. Phl p 7 tiene una alta estabilidad (térmica y proteolisis) y capacidad de replegamiento, una característica relacionada con los alérgenos potentes. Contiene epítomos de IgE modulados con calcio, que se vuelven accesibles solo en la forma unida al calcio.

Las polcalcinas alérgicas se derivan del polen de árboles, hierbas y malezas; tienen alta reactividad cruzada. Se considera un alérgeno menor en todas las poblaciones estudiadas, ya que la prevalencia alérgica informada de esta familia de proteínas varía entre el 5 y el 46%. Parece que la relevancia clínica de la sensibilización a la polcalcina depende en gran medida de factores geográficos y, por lo tanto, de la exposición. (10.1111/pai.1256, 20298513)

E4. Proteínas relacionadas a patógenos tipo 10 (PR-10)

En 1980, las proteínas relacionadas con la patogénesis (proteínas PR) se definieron como "proteínas codificadas por la planta huésped pero inducidas solo en situaciones patológicas o relacionadas" y posteriormente se agruparon en familias. Hoy en día, la lista de proteínas PR comprende 14 familias y la clase 10 es la que contiene el mayor número de proteínas alérgicas.

La PR-10 más representativa es la del abedul Bet v 1, se descubrió su secuencia en 1989. Tiene una longitud de alrededor de 160 aminoácidos. Las PR-10 comparten una masa molecular de alrededor de 17 kDa. Su estructura comprende

tres hélices α incrustadas en una lámina β paralela que consta de 7 hebras, constituyen su pliegue 3D con una cavidad intrínseca hidrófoba en forma de Y que atraviesa su núcleo. (27129102)

Bet v 1 actúa como el sensibilizador principal para PR-10, además se plantea la hipótesis de una cosensibilización de especies botánicas relacionadas con el abedul, como el aliso, el carpe, el lúpulo, la avellana, la haya, el castaño y el roble siendo los principales provocadores de la rinitis estacional temprana en la zona climática templada del hemisferio norte. Un alto porcentaje de pacientes alérgicos al polen de Fagales desarrollan reacciones orales contra una variedad de frutas, nueces y verduras frescas, por reactividad cruzada de este grupo de panalergenos. (27129102)

La mayoría de los alérgenos de reacción cruzada Bet v 1 se encuentran en frutas de las Rosáceas, vegetales de las Apiáceas o semillas de las Fabáceas. (24529686)

La secuencia de aminoácidos identifica entre el polen PR-10 seleccionado y los alérgenos alimentarios vegetales se encuentran entre 38 y 88%. (10.1111/pai.1256)

F. Principales manifestaciones clínicas

En la alergia alimentaria mediada por IgE, la exposición a un alimento desencadenante puede producir efectos inmediatos y reproducibles en el intestino, piel o sistema respiratorio. Los síntomas de alergia a los alimentos generalmente comienzan a los pocos minutos de la exposición al alimento desencadenante y deben ocurrir dentro de las dos horas para clasificarlos como una respuesta mediada por IgE. Se puede producir cualquier combinación de síntomas orales, dermatológicos, gastrointestinales y respiratorios locales. Las reacciones más graves tienen efectos sistémicos que conducen a anafilaxia potencialmente mortal.

(27795547)

Se puede presentar prurito en labios, paladar, faringe, prurito ocular y lagrimeo; entre los síntomas cutáneos se caracterizan la urticaria, eritema, angioedema, exacerbación de eczema preexistente. La vía respiratoria puede verse afectada y manifestarse desde síntomas nasales como rinorrea, obstrucción, prurito, estornudos, hasta laringoespasma, disnea y sibilancias en casos más graves. Los síntomas gastrointestinales más frecuentemente reportados incluyen náusea, dolor abdominal, vómito y diarrea, aunque se presentan en menor porcentaje que los previos. En reacciones sistémicas más graves puede presentarse hipotensión.

(29300005)

F1. Síndrome de alergia oral.

El síndrome de alergia oral, es una alergia localizada mediada por IgE y provocada por la ingesta de frutas y verduras de la familia de las rosáceas y apiáceas. Es

causado por proteínas homólogas y reactividad cruzada entre determinantes antigénicos que se encuentran en el polen y estos alimentos de origen vegetal. Aunque algunos alérgenos que inducen este síndrome son resistentes a cambios de temperatura, la mayoría son termolábiles, por lo que las manifestaciones se dan a nivel oro-faríngeo ya que las enzimas digestivas descomponen fácilmente los alérgenos alimentarios evitando manifestaciones sistémicas, entre los alimentos más implicados se encuentran frutas (manzana y durazno), verduras (apio y zanahoria) y nueces,.(<https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.01.003>) (25757079) (14564362)

F2. Esofagitis eosinofílica

Definido tradicionalmente como una enfermedad de localización específica, crónica, inmunitaria / mediada por antígenos, caracterizada clínicamente por síntomas relacionados con disfunción esofágica (vómito, dolor abdominal, disfagia, sensación de impacto alimentario, reflujo gastroesofágico y dolor retroesternal) e histológicamente por inflamación predominante de eosinófilos (conteo mayor o igual a 15 eosinófilos por campo a un aumento por microscopia óptica de 40X) asociada a cambios endoscópicos (estenosis, *felinización* -pliegues de esófago-, presencia de exudados).

F3. Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave y potencialmente mortal que ocurre repentinamente después del contacto con un sustancia que causa alergia. (16461139) Los alimentos son la causa más común de

anafilaxia fuera del medio intrahospitalario. epinefrina. Su diagnóstico conlleva a tres escenarios clínicos, el primero involucra la necesaria presencia de alteraciones dermatológicas (eritema, prurito, habones,) y/o mucosas (edema de labios, lengua o glotis) con la alteración de al menos otros 2 aparatos y/o sistemas, por ejemplo, respiratorio (disnea, broncoespasmo, stridor, hipoxia) o cardiovascular (síntomas de bajo gasto como síncope e hipotonia), el segundo escenario es el involucro de al menos 2 aparatos y/o sistemas en donde incluyen síntomas gastrointestinales (vómito y/o dolor abdominal) al primer escenario y el último no toma en cuenta más que la reducción de la presión arterial <30% de la presión arterial en niños y <90 mmHg en su presión arterial sistólica o reducción del 30% de su medición basal en conjunto con la exposición a un factor desencadenante previamente conocido.

Sampson et al 2006

F4. Síndrome polen-frutas

En estos pacientes los síntomas aparecen minutos después del contacto con el alimento causante. Ocasionalmente, pueden aparecer síntomas sistémicos asociados, y se ha notificado anafilaxis en aproximadamente el 2%. (11742262)

El fenómeno se debe a un mimetismo molecular por la similitud entre los epítomos presentes en las frutas, verduras y el polen de algunas especies. Por lo tanto, los individuos sensibilizados a ciertos pólenes, pueden presentar una respuesta IgE a alérgenos de frutas y verduras estructuralmente similares al contacto oral. (25316115) Estas proteínas homólogas son llamadas panalérgenos que se distribuyen ampliamente en todo el reino vegetal y animal.

G. Diagnóstico

Las modalidades recomendadas para el diagnóstico de AA incluyen historia clínica y el examen físico, las dietas de eliminación, *prick to prick*, las mediciones de IgE específica a alimentos (sIgE) y los retos orales. Entre las pruebas no recomendadas por falta de evidencia que concluya utilidad diagnóstica están las pruebas intradérmicas, pruebas de parche (medición de la liberación de histamina basófila, medición de IgG4 específica para alérgenos, pruebas electrodérmicas y otras).(24388012)

G1. Historia clínica y examen físico

Una historia clínica detallada es esencial herramienta para el diagnóstico de alergia alimentaria. Se debe interrogar cual es el alérgeno o alimento sospechoso, tiempo y cronicidad, síntomas y signos, la gravedad de estos y si el evento es reproducible con el mismo alimento. Se pueden identificar también los factores de riesgo, antecedentes familiares y problemas médicos coexistentes, incluidas otras enfermedades alérgicas. La evaluación clínica debe incluir un examen exhaustivo del estado nutricional y el crecimiento, especialmente en niños, así como enfermedades atópicas asociadas, como eccema/dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma.(24388012)

El valor predictivo de la historia clínica para los síntomas inmediatos, ya sea solo o en combinación con pruebas *prick to prick* o análisis de sangre de IgE específica (sIgE), varía del 50% al 100% y se puede establecer la probabilidad del diagnóstico, sugerir si está involucrado un mecanismo IgE o no IgE. (doi.org/10.1111/all.12429)

G2. Prick to prick

La determinación de la sensibilización a los alérgenos alimentarios sospechosos incluye puede realizarse mediante *prick to prick* (PtoP), actualmente existen extractos comerciales de los alimentos o una de las herramientas más recientes de diagnóstico molecular es el componente resuelto. Sin embargo, estas últimas aun no están estandarizadas. (29157945)

Se ha reportado que esta prueba tiene una alta sensibilidad de 70-100%, pero especificidad moderada 40-70% comparada con reto oral doble ciego controlado. Tanto sensibilidad con especificidad pueden variar de acuerdo al alimento probado, en un metaanálisis que se realizó en 2014 por Weiser et al se obtuvieron los siguientes datos(24329961):

Sensibilidad y Especificidad expresada en porcentaje (Intervalo de confianza al 95%) en comparación con reto oral

Alimento	Prick to prick		sIgE		Prueba de parche	
	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad
Leche de vaca	68% (56-77)	87% (75-94)	48% (36-59)	88% (76-94)	88% (76-95)	53% (33-72)
Huevo	58% (49-67)	92% (80-97)	49% (40-58%)	93% (82-98)		
Trigo	73% (48-89)	73% (56-85)	43% (20-69%)	83% (69-92)		
Soya	68% (52-80)	55% (33-75)	38% (24-54)	83% (64-93)		
Cacahuete	61% (47-74)	95% (88-98)	59% (45-72)	96% (92-98)		

Para otros derivados de plantas (zanahoria, apio, kiwi, lupino, maíz y melón) o alimentos derivados de animales (pollo y cerdo) no se cuenta con ensayos clínicos suficientes.

Rance et al., (1997) investigó la potencia del extracto fresco y los extractos comerciales descubriendo que el tamaño de la roncha de los alimentos frescos es significativamente mayor. Las pruebas cutáneas con extractos comerciales fueron positivas en solo en el 40% de los casos con reto oral doble ciego controlado positivo mientras que con el alimento fresco fueron positivas en un 81.3%.

La concordancia entre un PtoP positivo y el reto positivo fue 58.8% con extractos comerciales y 91.7% con alimentos frescos. Por lo tanto, el uso de alimentos frescos tiene una mayor sensibilidad que los extractos comerciales que detectan la

sensibilización a los alérgenos alimentarios clínicamente relevantes.

(<https://lccn.loc.gov/2017000361>)

G3.SlgE y componente resuelto

La sIgE determina la presencia y cantidad de anticuerpos específicos para determinado alérgeno alimentario. Los valores predictivos positivos para esta prueba son del 95% para una serie de alimentos alergénicos comunes (15 kUa / L para leche, 7 kUa / L para huevo, 14 kUa / L para cacahuete y 20 kUa / L para pescado). Los sujetos con valores de sIgE superiores a los valores predictivos propuestos tienen más del 95% de probabilidades de reaccionar si se exponen a un alérgeno alimentario específico, reduciendo así la necesidad de desafíos alimentarios orales. (<https://lccn.loc.gov/2017000361>) Las indicaciones para realizar determinación de sIgE son: historia de reacción anafiláctica, con tratamiento antihistamínico, pruebas cutáneas negativas, dermatitis atópica grave, dermatitis por contacto alérgica y dermatografismo. (23669019)

El componente resuelto es la extracción del alérgeno ya sea por purificación o por técnicas de DNA recombinante. Permite establecer determinar de manera detallada la sensibilización del paciente y establecer asociaciones clínicamente relevantes, además de un diagnóstico más fino en situaciones en las que este asociado un mecanismo de reactividad cruzada, sin embargo, la falta de ensayos clínicos no ha permitido estandarizar esta herramienta diagnóstica.

(10.1097/01.all.0000225166.90768.d6, 23669019)

Reto doble ciego controlado

El reto doble ciego controlado es el estándar de oro en diagnóstico de alergia alimentaria mediada por IgE y no mediada por IgE por su alta especificidad y sensibilidad, sin embargo debido a sus desventajas es un método diagnóstico usado principalmente para fines de investigación y dentro de la práctica clínica sólo en pacientes específicos. Para realizar este tipo de pruebas es necesario estar en un medio intrahospitalario, y tener en cuenta las siguientes consideraciones: que el paciente no haya presentado reactividad al alérgeno en los últimos 6 -12 meses, que tengamos resultados de otras pruebas que indican una alta probabilidad de reacción (niveles elevado de sIgE), historial de reacción grave con el alimento que se planea desafiar, presencia de asma y comorbilidades o ingesta de fármacos que pueden afectar la reanimación. En esos casos se deberá valorar el uso de otras herramientas de diagnóstico. (26932168)

III. Antecedentes.

En 1998 Eigenmann et al, evaluaron la prevalencia de AA en un grupo de pacientes pediátricos con DA en la clínica de dermatología del Hospital Johns Hopkins. A los participantes se les extrajo sangre para determinar las concentraciones específicas de anticuerpos IgE en seis alimentos (leche, huevo, trigo, soya, maní, pescado), y un alergólogo contactó a los 31 pacientes con resultados positivos para al menos un alimento para realizarles *prick to prick* y reto. De los 31 pacientes se les realizó reto doble ciego controlado y abierto (dependiendo de la edad) a 19 pacientes de los cuales sólo 11 resultaron positivos a algún alimento. Sin embargo, no fue posible realizar un análisis de concordancia entre cuestionario, *prick to prick* y reto ya que la muestra de los pacientes que si se les realizó el reto era muy reducida.-(9481027)

En el 2001 Kanny et al, realizaron un estudio de la población francesa con alergia alimentaria. Este estudio utilizó un cuestionario autoadministrado que fue distribuido a las personas interrogadas por una organización nacional de encuestas. La población objetivo fue la base de votación establecida por esta organización. Incluye 20,000 hogares con 53,000 sujetos individuales. Los síntomas que se reportaron con mayor frecuencia fueron urticaria, angioedema y síntomas digestivos, (11447395) sin embargo en el cuestionario estaban síntomas específicos que no permitían responder si el paciente tuvo otro tipo de síntomas, por ejemplo alergia oral.

En 2011 Gupta et al, realizaron un estudio para determinar la prevalencia de AA en Estados Unidos. Se realizó una encuesta aleatoria de corte transversal se administró electrónicamente a una muestra representativa de hogares estadounidenses con niños de junio de 2009 a febrero de 2010. La prevalencia de

alergia alimentaria fue del 8,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,6–8,3). Entre los niños con alergia alimentaria, el 38,7% tenía antecedentes de reacciones graves y el 30,4% tenía alergias alimentarias múltiples. La prevalencia según el alérgeno entre los niños alérgicos a los alimentos fue más alta para el cacahuete (25.2% [IC 95%: 23.3–27.1]), seguido de la leche (21.1% [IC 95%: 19.4–22.8]) y mariscos (17.2% [95 % CI: 15,6–18,9]). Las probabilidades de alergia alimentaria se asociaron significativamente con la raza, edad, ingresos y región geográfica. Se observaron disparidades en el diagnóstico de alergia alimentaria según la raza y los ingresos. (17573717)

En 1989, 1483 personas, de entre 18 y 70 años, completaron un cuestionario sobre reacciones adversas a los alimentos en una encuesta puerta a puerta. La muestra obtenida era representativa de la población adulta holandesa con respecto a la edad, la educación y la clase socioeconómica, así como la prevalencia de intolerancia alimentaria autoinformada; quienes respondieron positivamente a la presencia de reacciones adversas fueron contactados para participar en un estudio de seguimiento clínico para evaluar objetivamente una reacción adversa reproducible después de la ingestión del alimento. Solo se aceptó la confirmación por reto oral doble ciego controlado como evidencia definitiva de alergia o intolerancia alimentaria. De las 1483 personas sólo 37 sujetos completaron todos los procedimientos necesarios (pruebas cutáneas (con extracto comercial de alimentos), dieta de eliminación y reto oral). Solo 12 de los 37 pacientes tuvieron reto positivo con lo que se estimó una prevalencia de 0.8%, sin embargo, esta prevalencia incluye alergia alimentaria e intolerancia alimentaria, ya que el reto se

tomaba como positivo incluyendo cualquier tipo de reacción y no solo aquellas que correspondieran a mecanismos alérgicos. (8120272)

En 1998 Osterballe et al establecieron una cohorte durante un período de 1 año desde el 1 de noviembre de 1998 hasta el 1 de noviembre de 1999 al incluir a los recién nacidos (n = 562) nacidos en el Hospital Universitario de Odense, dentro de los primeros 14 días de cada mes. La cohorte y sus familiares (padres y hermanos) fueron examinados cuando los niños (n = 495) cumplieron 3 años de edad. En total, 486 familias fueron incluidas en este estudio. La hipersensibilidad alimentaria a los alimentos alergénicos más comunes se examinó mediante un cuestionario, prueba de punción cutánea (SPT), liberación de histamina de los basófilos (HR) y la determinación de inmunoglobulina E (IgE) específica. Los retos se realizaron sólo si el paciente refería síntomas por cuestionario independientemente del resultado de las pruebas objetivas. Los participantes que informaron urticaria de contacto oral no fueron desafiados con los alimentos referidos, se obtuvo un historial detallado de los posibles síntomas después de la ingestión de los alimentos relevantes (leche, huevo, cacahuate, pescado, mariscos, soya y trigo). La hipersensibilidad a alimentos autoinformada se registró en un tercio (38.1%) de las familias con sospecha de 514 alimentos. Mientras que 124 participantes (25.5%) dieron positivo en una o más de las pruebas de diagnóstico objetivas. En adultos el síntoma más frecuentemente reportado por cuestionario fue síndrome de alergia oral y fue el que tuvo mayor número de casos confirmados por reto (72.8%), seguido de síntomas gastrointestinales y urticaria. En niños la urticaria fue el primer lugar seguido de síntomas de rinoconjuntivitis y eczema. Sólo se refirió un caso de anafilaxia en

adultos el cual salió negativo en el reto. La avellana, la manzana y el kiwi fueron los alimentos más frecuentes que provocaron una reacción alérgica en adultos sensibilizados con polen. La muestra fue representativa sin embargo las pruebas objetivas se realizaron únicamente para los alimentos de los que hay más casos reportados como desencadenantes de alergia alimentaria. (16238581)

En 2004 Lunet et al, realizaron el primer estudio de prevalencia en una región subdesarrollada de África. Estudiantes (nZ447; un tercio de todos los registrados; 44.7% hombres; rango de edad: 18–56 años; edad media: 25 años) y personal no docente (nZ62; 43.5% hombres; rango de edad: 23–60 años; mediana edad: 32 años) en una universidad privada en Maputo se ofreció como voluntario para participar en una encuesta de salud transversal; el objetivo principal era evaluar los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, sin embargo se incluyó la pregunta sobre si tenían alguna alergia a alimentos y medicamentos. La prevalencia de las alergias alimentarias autoinformadas fue del 19,1%, y los mariscos (54,8%), la carne (13,0%) y las frutas / verduras (13,0%) fueron los alimentos informados con mayor frecuencia. La alergia alimentaria fue significativamente mas frecuente en estudiantes que nacieron en el norte de Mozambique (35.1%) comparado con los que nacieron en Maputo (17.4%). Significando un OR de tener AA de 2.6 (1.22–5.44) para aquellos que nacieron en el Norte de Mozambique, un dato que apoya que uno de los factores que influye en la sensibilización alimentaria en la ubicación geográfica. Hubo un predominio en el género femenino que concuerda con la estadística de otros estudios. E cuanto a la raza no hubo diferencia significativa

entre los estudiantes que reportaron AA de raza negra (20%) y los de otra raza (AA). En cuanto a la edad se reportó una prevalencia mayor en los menores de 25 años (49%) respecto a los mayores de esta edad. En este estudio no se realizó ninguna prueba objetiva o de diagnóstico. (15925673)

En el año 2003 Graham et al, mediante el uso de un diseño de casos y controles, abordaron si la alergia alimentaria persistente y el grado de atopia son factores de riesgo para el asma potencialmente mortal en niños. Se reclutaron casos de niños que hayan requerido ventilación mecánica por exacerbación aguda del asma dentro de la UCIP del Hospital St Mary's en Londres entre enero de 1995 y diciembre de 2000, se reclutaron 26 niños de los cuales solo 19 terminaron el estudio. Tenían entre 1 y 16 años de edad. Por cada caso se eligieron dos controles de la misma edad y género, con antecedente de atopia. La alergia alimentaria se diagnosticó sobre la base de un historial de síntomas o signos de hipersensibilidad inmediata (p. Ej., Urticaria, angioedema, sibilancias, rinitis, conjuntivitis) dentro de una hora de exposición a un alimento y una prueba de punción cutánea positiva (SPT) (≥ 3 mm con un control salino negativo y un control de histamina [10 mg / ml] de ≥ 3 mm) o IgE específica de suero (CAP RAST clase ≥ 2). Los síntomas subjetivos por sí solos fueron insuficientes para establecer un diagnóstico. Se realizó un desafío alimentario en casos de duda clínica. Además, se identificaron sujetos con resultados de IgE o SPT específicos de suero mayores que el nivel umbral que predice alergia clínica con un valor predictivo positivo del 95%. El 52.6% (n = 10) de los casos tenía alergia alimentaria en comparación con solo el 10.5% (n = 4) de los controles (P = .006). Todos estos sujetos tenían una historia clínica convincente de

reacción a los alimentos, respaldada por evidencia de IgE o SPT específica. Con estos datos se concluyó que la alergia alimentaria es un factor de riesgo significativo para el asma potencialmente mortal con un OR 8.58 (IC95% 1.85-39.71, $p= 0.006$). (12847494)

El protocolo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006 incluyó 10,348 recogió sangre del 80,6% ($n= 8203$) de los participantes del estudio. El suero se separó y se congeló para pruebas de laboratorio que incluyeron paneles de IgE en suero específicos para alimentos a 4 alérgenos alimentarios comunes: cacahuete, leche de vaca, clara de huevo y camarones. Las muestras de sangre fueron insuficientes para realizar paneles completos en 134 participantes (1.3%). La población restante del estudio consistió en todos los participantes con paneles completos de IgE en suero específicos para alimentos ($n= 8203$; 79,3%). Exploramos asociaciones entre AA y otras 3 afecciones inmunomediadas: asma, rinitis alérgica y eccema. Estas condiciones las identificamos a partir del autoinforme de los participantes del diagnóstico médico. La sensibilización alérgica (es decir, nivel de IgE específica de alérgenos séricos $> 0,35$ kU / L) fue común: el 16,8% se sensibilizó a al menos 1 alimento, el 41,3% a al menos 1 alérgeno inhalante y el 13,9% a al menos 1 alimento y 1 alérgeno inhalante. Las enfermedades alérgicas autoinformadas asma (14,6%), rinitis alérgica (10,8%) y eccema (9,1%) también fueron comunes. La prevalencia de sensibilización a la leche (22.0%) y al huevo (13.9%) fue más alta en niños de 1 a 5 años. La sensibilización al cacahuete fue más común en niños mayores y adultos jóvenes (6-19 años, 10.7%; 20-39 años, 8.7%). La prevalencia estimada en la población de EE. UU. de AA clínica fue del

2.5% (pacientes con sIGE con valores de 5 a 15 kU/L). En cuanto a la relación entre alergia alimentaria y asma las prevalencias de todas las sensibilizaciones a los alimentos fueron mayores en los participantes con asma diagnosticada por el médico en comparación con aquellos sin asma con un OR de 2.4 (1.9-3.1). A medida que el asma aumentó en persistencia y severidad, las prevalencias de sensibilización alimentaria y AA aumentaron significativamente. Se encontró también que la AA es un factor de riesgo para RA con un 2.6 (1.8-3.9). La AA puede ser un desencadenante poco reconocido de exacerbaciones del asma y RA. El reconocimiento de las exacerbaciones de asma desencadenadas por AA podría mejorar el manejo preventivo y terapéutico y dar como resultado mejores resultados clínicos. (20920770)

En el 2009 Schroeder et al, realizaron un estudio para documentar la relación entre alergia alimentaria y asma, 576 niños de Chicago, IL. El asma se determinó mediante el informe de los padres del diagnóstico médico. El diagnóstico de alergia alimentaria se determinó por los síntomas clínicos después de la ingestión de un alimento específico, y los resultados de la prueba de punción cutánea con extractos comerciales [leche de vaca, clara de huevo, soya, trigo, cacahuate, nuez inglesa, semillas de sésamo, mezcla de pescado (bacalao, platija, halibut, caballa, atún) y mezcla de mariscos (almeja, cangrejo, ostras, vieiras, camarones)]y la IgE específica para alérgenos. Los análisis se llevaron a cabo utilizando la regresión logística. Encontrando que la AA sintomática se asoció con asma tanto en mayores (OR = 4.9, IC del 95%: 2.5–9.5) como en niños más pequeños (OR = 5.3, IC 95%: 1.7–16.2). La asociación fue más fuerte entre los niños con alergias alimentarias

múltiples o graves, especialmente en niños mayores. Los niños con AA desarrollaron asma antes y con una prevalencia más alta que los niños sin AA. No se observaron asociaciones entre la sensibilización alimentaria asintomática y el asma. Con lo que se concluye que existe una asociación significativa entre AA y asma. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03160.x>)

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad respiratoria alérgica es un problema de salud pública, se estima que el 40% de esta población es sensible a pólenes, los cuales pueden compartir estructuras proteicas altamente conservada con alimentos del reino vegetal conocidos como panalergenos hasta un 50% dependiendo de la zona geográfica analizada. Mediante un mecanismo de reactividad cruzada y respuestas inmunológicas caracterizadas por mimetismo molecular.

Actualmente se desconoce el patrón de sensibilización alérgica a alimentos del reino vegetal mediante alguna prueba confirmatoria en población mexicana y no solo por cuestionario, así como su asociación con aerolergenos implicados en pacientes con esta enfermedad.

V. JUSTIFICACION

La exploración del completo espectro de sensibilidad alérgica en los pacientes con enfermedad respiratoria a otros factores independientes a los aerobiológicos, podría ayudar a implementar medidas de diagnóstico y terapéuticas desde el primer contacto con el paciente con el objetivo de prevenir desenlaces no deseados como: brocoespasmo, exacerbación de la gravedad de la rinitis alérgica, anafilaxia, etc., coadyuvando así con el control de la rinitis alérgica y el asma.

VI. OBJETIVO

Describir la asociación de alergia alimentaria en pacientes con alergia respiratoria.

VII. HIPOTESIS

Estudio exploratorio independiente de hipotesis.

Tipo de Estudio

Transversal, observacional y exploratorio

Población de estudio

Pacientes con rinitis alérgica con / sin asma

Criterios de inclusión

Paciente con rinitis alérgica de edad y género indistinto.

Pacientes con rinitis alérgica con asma.

Antecedente de probable alergia alimentaria por cuestionario al menos de un alimento perteneciente al reino vegetal

Criterios de exclusión

Antecedente de inmunoterapia alérgica específica

Pacientes con inmunodeficiencia secundaria (VIH, Tuberculosis, desnutrición, quimioterapia, etc..)

Pacientes con antecedente de probable alergia alimentaria por cuestionario a alergias alimentarias de origen no vegetal (alergia a la proteína de leche de vaca, cárnicos, insectos comestibles, etc...)

Criterios de no inclusión

Pacientes con desapego al tratamiento farmacológico que impida el desarrollo de las diversas pruebas diagnósticas.

Pacientes que durante el desarrollo no acudan a sus citas médicas.

Pacientes del género femenino que durante el desarrollo del diagnóstico se sospeche la presencia de embarazo.

Tamaño de la muestra

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad reportada en otras investigaciones se realizó la presente investigación en una muestra a conveniencia de al menos 60 sujetos con síntomas de alergia alimentaria con enfermedad respiratoria alérgica.

Descripción del estudio

A todos los pacientes con rinitis alérgica y asma que acudieron a la consulta del servicio de Inmunogenética y Alergia, se les realizó el interrogatorio dirigido a síntomas relacionados con alergia a alimentos del reino vegetal, de ser positivo a ello, se le aplicó el formato de reporte de caso para estudio (Anexo 1).

Procediéndose a realizar pruebas cutáneas para aeroalérgenos y posteriormente pruebas tipo *prick to prick* con los alimentos aparentemente implicados, solo aquellos sujetos que tenían concordancia entre el cuestionario y la prueba cutánea con alimentos se les realizó determinación de IgE específica a los mismos.

Materiales y Métodos

A. Diagnóstico y clasificación de rinitis alérgica.

Se evaluó la severidad de la rinitis conforme a la guía ARIA 2010. Se definió rinitis intermitente si presentan sintomatología menos de cuatro veces por semana o menos de cuatro semanas consecutivas, rinitis persistente más de cuatro veces por semana o más de cuatro semanas consecutivas, rinitis leve si incluye disturbios del sueño, deterioro de actividades diarias, deterioro de la escuela en el trabajo y síntomas presentes que no representan un problema y rinitis moderada persistente si presenta los anteriores más síntomas que si representan un problema para el paciente. Rinitis leve intermitente (1), Rinitis leve persistente (2), Rinitis moderada severa leve (3), Rinitis moderada severa persistente (4). Los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

B. Diagnóstico de Asma.

Se estableció el diagnóstico de asma en los pacientes con síntomas sugerentes (tos, disnea, sibilancias, opresión torácica, síntomas bronquiales nocturnos, limitación a la realización de actividad física) y un patrón espirométrico compatible con obstrucción al flujo aéreo reversible (aumento igual o mayor a 200 ml y 12 % con respecto al valor basal de VEF₁) posterior a la administración de un agente broncodilatador.

C. Espirometría.

Las pruebas de función respiratoria se ejecutaron de acuerdo a los lineamientos que establece la ATS; realizándose con un espirómetro tipo JaegerCarefusion (*Leibnizstrasse, Alemania*) desarrollando un mínimo de tres maniobras hasta conseguir un grado de calidad A, definido como tres maniobras aceptables y repetibles con una diferencia menor a 150ml entre los valores más altos de cada intento, seleccionando finalmente la maniobra que representara el mejor resultado en los parámetros CVF (Capacidad Vital Forzada) y VEF₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo) en relación a los predichos en población mexicana propuestos por Pérez-Padilla; los resultados obtenidos se dispusieron en el formato de reporte de caso.

D.Pruebas cutáneas para aeroalergenos .

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, esteroides sistémicos y/o tópicos, inmunosupresores u antidepressivos tricíclicos). Los antihistamínicos debieron suspenderse con diez de anticipación, así como antidepressivos tricíclicos dos días, esteroides tópicos tres semanas y esteroides sistémicos un mes. Se realizó asepsia en la cara anterior de los brazos, se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evaluó la condición de dermografismo, de estar ausente se procedió a marcar de manera transversal al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en cada extremo de ésta se aplicaron 43 alérgenos de la marca *Alk-abello* (*Port Washington, NY. Estados Unidos*) distribuidos de la siguiente manera: 16 árboles (*Betulaverruosa, LigustrumVulgare, Western*

Juniperus, Schinus molle, Fraxinus Americana, Ulmus, Juglans, Platanus, Prosopis, Acer negundo, Casuarina esquistifolia), 11 pastos (*Holcuslanatus, Sorghumhalapense, Dactylisglomerata, Lolium perenne, Phleum pratense, Agrostis alba, Anthoxanthumodoratum, Triticumaestivum, Cynodondactylon, HordeumVulgare, Bromuspratensis*), 7 malezas (*Salsolakali, Taraxacumoffinale, Artemisa vulgaris, Ambrosia trífida, Amaranusretroflexus, Rumexcrispus, Lambsquarter*), *DermatophagoidespteronysinusDermatophagoidesfarinae*, cucaracha, epitelio de gato, bovino, perro, caballo y conejo. Como control negativo se utilizó solución fisiológica al 0.9%, como control positivo clorhidrato de histamina (dilución 1:1000), todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo *duotip* desechable, con regla graduada se midieron las lesiones y su resultado fue expresado 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 hoja de captura de pruebas cutáneas. Las pruebas en las que no se observara reacción (roncha/eritema) correspondiente al control positivo se consideraron anérgicas.

E. Prueba *prick to prick* a alimentos

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, esteroides sistémicos y/o tópicos, inmunosupresores u antidepresivos tricíclicos). Se realizó asepsia en la cara anterior de los brazos, se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evaluó la condición de dermatografismo, de estar ausente se procedió a

marcar de manera transversal al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en cada extremo de ésta se aplicaron los alimentos (frutas, verduras, leguminosas y cereales en estado crudo como cocido libre de condimentos y preparados por separado para evitar cualquier tipo de contaminación) implicados en la alergia alimentaria del paciente acorde a los resultados obtenidos en el formato de reporte de caso.

Todos los alimentos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo *duotip* desechable de manera exclusiva para cada alimento con el objetivo de evitar el transporte y sucesiva contaminación entre los *probandose* la prueba , posterior a 15 minutos se procedio a la medición con regla graduada de las lesiones y su resultado fue expresado 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 hoja de captura de pruebas cutáneas para alimentos

F. Evaluación de IgE específica a alimentos.

La muestra de sangre se extrajo a partir de sangre venosa y se depositó en tubo rojo centrifugándose a 3000rpm con posterior separación del suero para la realización de la técnica Inmunoblot (EUROINMUN AG, *Lubeck, Germany*). Las tiras de membrana recubiertas con delgadas líneas paralelas de varios antígenos purificados (Clara de huevo, Yema de huevo, Leche de vaca, Caseína, Melocotón (*Prunuspersica*), Aguacate (*Persea americana*), Fresa (*Fragaria ananassa*) , mezcla de cítricos 2 [Pomelo (*Citrus paradisi*), Limón(*Citrus limon*), naranja (*Citrus sinensis*), mandarina (*Citrus tangerina*)], Harina de trigo (*Triticumaestivum*), Harina de avena (*Avena sativa*),

Arroz (*Oryza sativa*), Levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), cacahuate (*Arachis hypogaea*), Semilla de soja/soya (*Glycine max*), Almendra (*Prunus dulcis*), mezcla de frutos de cáscara 1 [avellana (*Corylus avellana*), Almendra (*Prunus dulcis*), pistache (*Pistacia vera*), anacardo/Nuez de la India (*Anacardium occidentale*)], Guisante/Chícharo (*Pisum sativum*), Alubia blanca (*Phaseolus vulgaris*), Manzana (*Malus domestica*), Maíz (*Zea mays*), Tomate/Jitomate (*Solanum lycopersicum*), Zanahoria (*Daucus carota*), Patata/Papa (*Solanum tuberosum*), Plátano (*Musa paradisiaca*), Col (*Brassica oleraceae*), Calabaza/Calabacita (*Lagenaria siceraria*), Pimiento verde/Pimiento morrón (*Capsicum annuum*), Chocolate (*Theobroma cacao*), Pavo (*Meleagris gallopavo*), Pollo (*Gallus domesticus*), Cerdo (*Sus scrofa*), Vacuno (*Bos primigenius*), Mezcla de quesos 1, Gamba/Langostino/Langosta (*Palinurus elephas*), Atún (*Thunnus alalunga*), Mezcla de pescado y marisco 3 [Bacalao (*Gadus morhua*), Gamba/Langostino/Langosta (*Palinurus elephas*), mejillón (*Mytilus galloprovincialis*), Atún (*Thunnus alalunga*), Salmón (*Salmo salar*)], caracterizados bioquímicamente, se usan como fase sólida. Si la muestra es positiva, los anticuerpos específicos en la muestra de 100 µL de suero diluido se unen a los antígenos acoplados a la fase sólida. En un segundo paso de incubación realizada en el EUROBLOTone (EUROINMUN AG, Lubeck, Germany), los anticuerpos unidos reaccionan con anticuerpos antihumanos marcados con fosfatasa alcalina. En un tercer paso, los anticuerpos unidos se tiñen con una solución de cromógeno / sustrato que es capaz de promover una reacción de color. Una banda oscura intensa en la línea del antígeno correspondiente aparece si la muestra de suero contiene anticuerpos específicos. Dependiendo del espectro de antígenos utilizados, es posible analizar varios

anticuerpos uno al lado del otro y simultáneamente en condiciones idénticas. El análisis de la colorimetría (quimioluminiscencia) se realiza con el programa EUROLIMSUN (*Lubeck, Germany*) lo que permite la evaluación cuantitativa de las tiras reactivas EUROLINE, para facilitar la gestión de datos y para proporcionar documentación detallada de los resultados. Este programa permite escanear la superficie plana. EUROLineScany reconocer la posición de las tiras, incluso si se han colocado de manera inexacta, identificando las bandas y midiendo su intensidad. Considerando un valor de la técnica positivo a la sensibilidad $>0.35\text{KUI/L}$ y clasificándolo por clases $>0.35\text{KUI/L}$ a 0.7KUI/L como clase 1, clase 2 de 0.71 a 3.5KUI/L , clase 3 de 3.51KUI/L a $< 17.5\text{KUI/L}$, clase 4 17.5KUI/L a $<50\text{KUI/L}$, clase 5 de 50 a 100KUI/L y clase 6 $> 100\text{KUI/L}$.

G. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.22., al presentar una n similar a 30 se optó por analizar los datos mediante estadística no paramétrica, las variables cuantitativas y cualitativas se expresaron en medianas (rango intercuartil) y porcentajes respectivamente; para los estudios de asociación estadística se utilizó prueba de ji cuadrada con software Epi info v7.2. y para la concordancia entre pruebas diagnósticas índice kappa, considerando significancia estadística cuando el valor de p fuera <0.05 .

RESULTADOS

Variables demográficas y clínicas

Entre el periodo de septiembre 2018 a junio 2019 se valoraron 1180 pacientes en la consulta externa del departamento de inmunogenética y alergia la clínica de Alergia del INER, de los cuales solo 75 (6.35%) referían síntomas de alergia alimentaria por medio de formato de reporte de caso (FRC), sin embargo, solo 31(2.62%) pacientes completaron el estudio de confirmación por métodos *in vivo* o *in vitro*.

Los 31 pacientes eran mexicanos por abolengo (mexicanos por ancestría al menos dos generaciones previas); la mediana de edad fue de 19 años, el género masculino predominó levemente (52%) y los índices antropométricos de esta población tendencia hacia el sobrepeso. Todos los pacientes tenían rinitis alérgica y 22 de ellos presentaban el diagnóstico de asma (71%), el 100% se clasificó a su gravedad como asma controlada acorde a los parámetros que establece GINA 2017, sólo 13 (59%) recibían tratamiento farmacológico y 8 (36%) de esta población estaba con esteroide a dosis media combinado con beta agonista de larga acción (LABA) catalogándose como paso 3 de GINA 2017 , el tiempo de su tratamiento al reclutamiento era de 6 meses, manteniendo adecuada función pulmonar acorde a los predichos nacionales y no demostraban respuesta significativa al broncodilatador.

Respecto a las variables inmunológicas, se analizaron determinaciones sanguíneas de leucocitos, eosinófilos y niveles de inmunoglobulinas realizadas dentro de los seis meses previos a la fecha de captación, encontrando que las medianas de

leucocitos fueron de 7300 cel/mm³ y eosinófilos de 400 cel/mm³, IgA en 173 mg/L, IgG en 1120 mg/L, IgM 138 mg/L e IgE 133 UI/L. (tabla I)

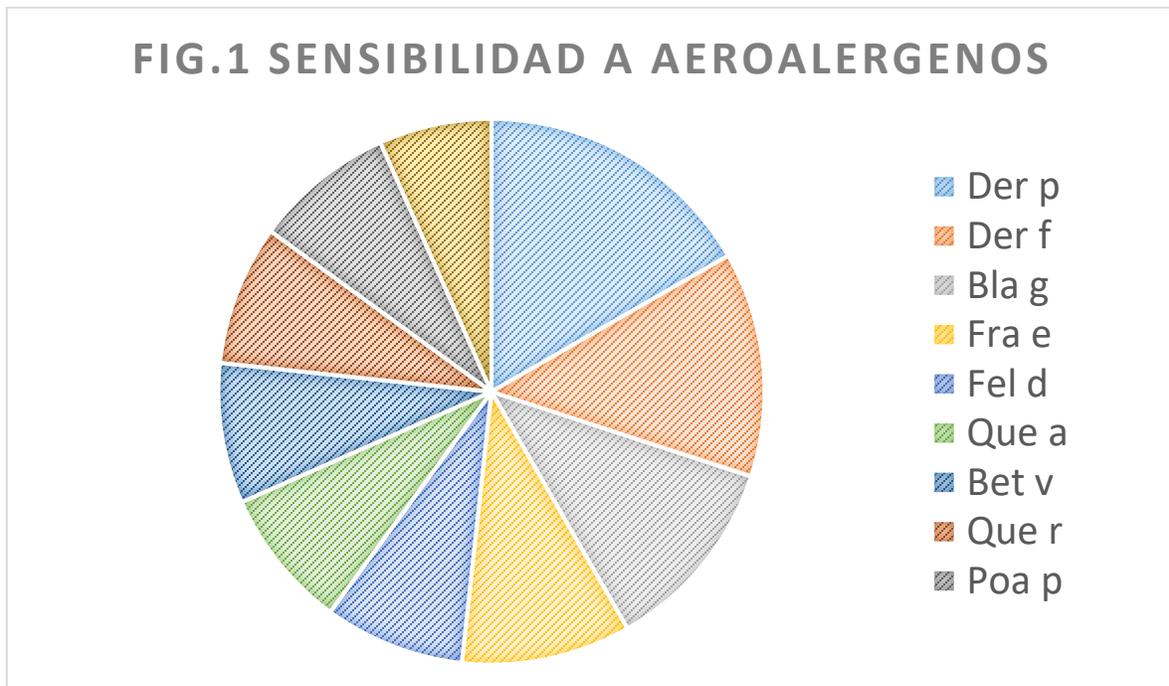
Tabla I variables demográficas y clínicas

Variable	Parámetro
n	31
Edad años	19 (11-43)
Adultos	20 (65%)
Género masculino	16 (52%)
Peso Kg	61 (47-75)
Talla cm	153 (144-166)
IMC	24.5 (20.3-27.2)
Asma	22(71%)
VEF1/CVF pre	89 (84-99)
VEF1	88 (84-94)
VEF1/CVF post	97 (88-101)
VEF1	96 (90-98)
Reversibilidad	6 (3-14)
Buen control	22
Tratamiento farmacológico	13 (59%)
Numero de medicamentos	2
Tiempo de tratamiento meses	6 (6-10)
Dosis media n(%)	8 (36%)
Dosis alta n(%)	3 (14%)
Dosis Baja n(%)	2 (9%)
Eosinófilos cel/ mm ³	400(225-500)
IgE UI/L	133 (85-338)

IMC-Índice de masa corporal, VEF1- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF- Capacidad vital forzada

Sensibilidad a aeroalérgenos

El patrón de sensibilidad alérgica para aeroalérgenos fue polisensible con mediana de seis reacciones positivas, entre los principales alérgenos destacan los alérgenos intradomiciliarios (*D.pte*, *D. far* y *Blatella germánica*). Entre los aeroalérgenos polínicos más identificados fueron *Fraxinus excelsior*, *Quercus alba*, *Quercus rubra*, *Betula verrucosa* y *Poa pratensis*, al agrupar estos alérgenos por familias se encontró que pertenecían a Fagáceas y Betuláceas. (Figura 1)



Alergia alimentaria por Formato de Reporte de Caso (FRC)

Entre las variables consideradas en el FRC se encontró que la edad de inicio de los síntomas sugerentes de alergia alimentaria es a los 12 años, sin embargo, el diagnóstico confirmatorio fue realizado hasta los 19 años.

55 alimentos fueron referidos como responsables de algún síntoma asociado a alergia alimentaria; siendo los más frecuentes en orden decreciente: durazno, manzana, aguacate, nuez y plátano. Entre los alimentos que desencadenaron síntomas por primera vez reportados en el FRC destacaron fresa, aguacate y manzana. (tabla II)

Tabla II. Formato de reporte de caso en AA

Edad de inicio	12 (6-23)
Edad de dx	19 (11-43)
Alimentos implicados	55
Primer alimento referido en 31 pacientes	
Fresa	6 (19%)
Aguacate	5(16%)
Manzana	4(12%)
Otro alimento	16(51%)
Alimentos más referidos	
Durazno	14
Manzana	13
Aguacate	11
Nuez	7
Plátano	6
Fresa	6
Sandia	5
Melón	5
Mango	5
Naranja	4

Los síntomas más referidos por los pacientes fueron aquellos involucrados con la cavidad oral y faringe, catalogándose en SAO 26 (83.8%), seguido de angioedema 7(22.5%) y urticaria 5 (16%). SAO y angioedema fueron la combinación de síntomas que se encontró con mayor frecuencia, seguido de SAO y urticaria. (Tabla III)

Tabla III. Síntomas clínicos de AA

Síntomas clínico	Pacientes
SAO	18
Anafilaxia	1
Angiodema	2
Urticaria	1
Combinaciones	
SAO + Anafilaxia	1
SAO+ Angioedema	4
SAO+ Urticaria	3
Angioedema + Urticaria	1

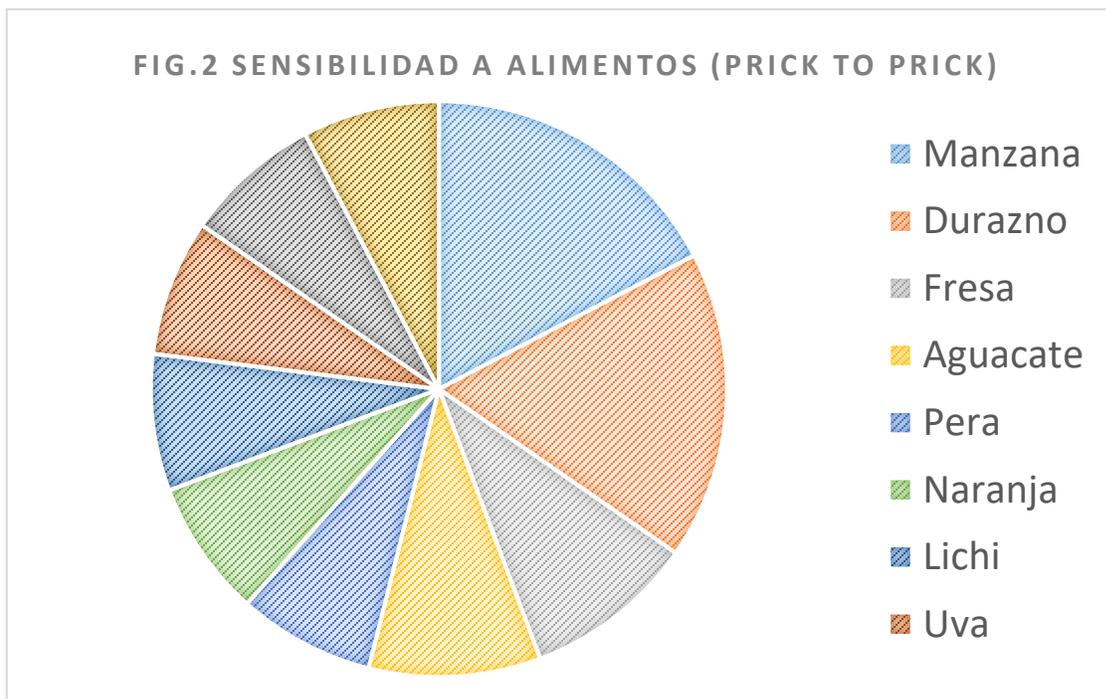
Con respecto a los alimentos que causales de los síntomas, destaca que de los 26 pacientes que presentaron SAO, 7 lo desarrollaron exclusivamente con manzana, 6 con aguacate y 3 con durazno entre los más relevante. Solo 2 pacientes reportaron anafilaxia, siendo la fresa el único alimento con el que se presentó, sin embargo, ningún alimento de manera exclusiva se asocio con angioedema y urticaria. (tabla IV).

Tabla IV. Relación por FRC de alimentos causales

Síntomas clínicos & alimentos	Totales	Exclusivos
SAO	26	18
Manzana	9	7
Aguacate	6	6
Durazno	6	3
Anafilaxia	2	2
Fresa	2	
Angioedema	7	2
Durazno	4	
Fresa	3	
Manzana	3	
Urticaria	5	1
Fresa	3	
Durazno	2	
Brócoli	2	

Sensibilidad a *alimentos (Prick to prick)*

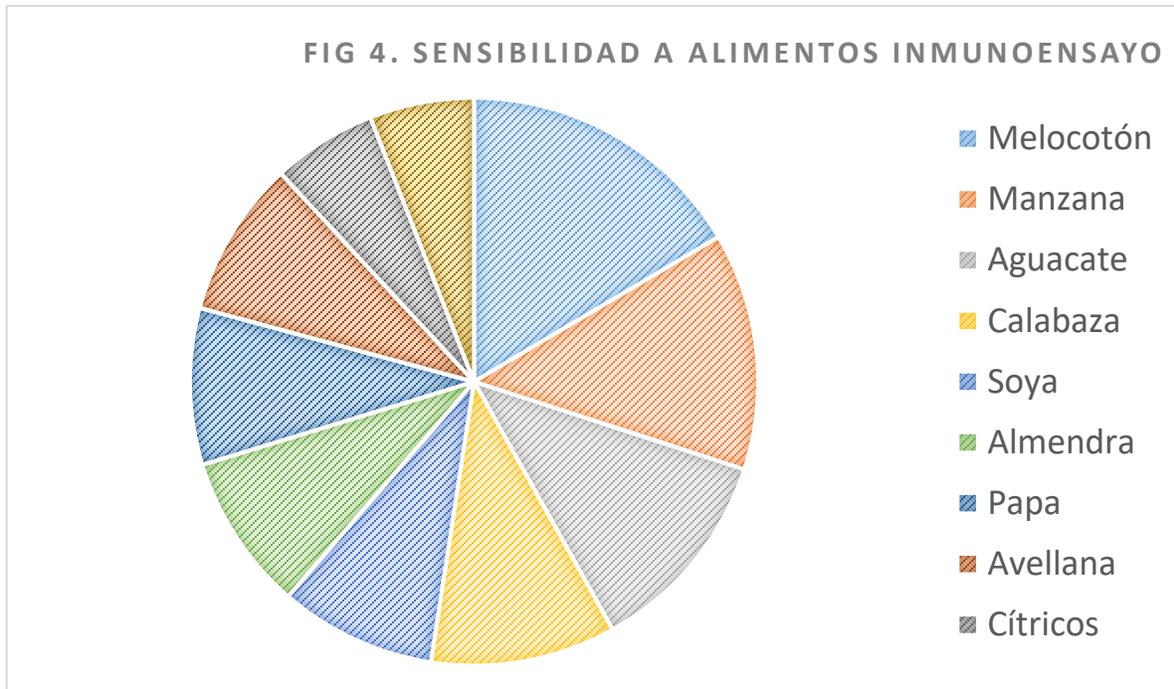
48 alimentos se evaluaron en total, constituyendo el universo de estudio para esta prueba diagnóstica, todos los pacientes demostraron sensibilidad al menos dos alimentos, los alimentos reportados con mayor frecuencia fueron: manzana, durazno, fresa, aguacate, pera, naranja, lichi, uva, limón y zanahoria. Al agrupar por familia se encontró que hay predominio de las Rosáceas. (Figura 2)



Las combinaciones de alimentos que se encontraron con mayor frecuencia fueron durazno y fresa 4 (12.9%), seguidos de aguacate y manzana 2 (6.4%). Manzana y durazno fueron los alimentos que con mayor frecuencia se asociaron a síntomas reportados por el paciente el cual fue SAO. (Figura 3)

Mediciones de IgE específica a alimentos

En relación con esta prueba se evaluaron 37 alimentos de los cuales 24 eran de origen frutal o vegetal. Solo a 19 pacientes se les realizó sIgE, el patrón de sensibilidad por esta técnica demostró que el patrón de sensibilidad era hacia durazno, manzana, aguacate, calabaza y soya. (Figura 4)



Las combinaciones más frecuentes por sIgE fueron durazno, aguacate y manzana (4), seguida de durazno, aguacate, fresa y manzana (3). (Figura 3)

La mediana de sIgE con valor positivo fue de 5 alimentos y al agruparlas por familias las rosáceas (manzana y durazno) son las que resultaron positivas con mayor frecuencia, seguidas de lauráceas (aguacate) y curcubitáceas (calabaza).

Figura 3. Combinaciones de alimentos en prick to prick e IgE específica



Asociación polen- alimentos

Finalmente se realizaron pruebas de asociación estadística comparando a los alimentos más implicados en AA con alguna familia de polen, encontrándose asociación entre sensibilidad a durazno de casi nueve veces más con los fagales (CI 95% 1.2-63.4) $p < 0.05$ así mismo con la fresa 6 veces más con esta familia de árboles.

Alimento	Familia de arboles					
	Fagales		Fagaceas		Betulaceas	
	p	OR CI95%	p	OR CI95%	p	OR CI95%
Durazno	0.05	8.75 (1.2-63.4)	0.05	8.75 (1.2-63.4)	0.11	7.5 (0.64-87.19)
Manzana	1	1.04 (0.15-7.21)	1	1.04(0.15-7.2)	1	0.83 (.07-9.6)
Aguacate	1	0.58 (0.5-6.37)	1	0.58 (0.053-6.37))	0.57	NA
Fresa	0.06	6.66 (0.95-4.68)	0.06	6.66 (0.95-46.55)	0.05	12.75(1.03-157)

Evaluación de pruebas diagnósticas

Se evaluó la concordancia entre el principal antecedente referido por los pacientes (SAO) con aquellos alimentos más implicados (manzana, durazno, fresa y aguacate) y el resultado positivo a ellos en la prueba *prick to prick*, obteniéndose un valor kappa de 0.81 para durazno y 0.8 para manzana, así mismo se realizó con los niveles de slgE (19 pacientes) obteniéndose un valor kappa 0.88 para durazno y 0.64 para aguacate.

	Cuestionario-Prick		Prick- slgE		Cuestionario-slgE	
	κ	p	κ	p	κ	p
Durazno	0.81	<0.001	0.67	0.002	0.88	0.001
Manzana	0.8	<0.001	0.32	0.16	0.56	0.01
Aguacate	0.5	0.01	0.13	0.25	0.64	0.003
Fresa	0.2	0.02	0.2	0.39	0.3	0.18

Se obtuvo una sensibilidad para diagnóstico por cuestionario de 85 para manzana y especificidad de 94, para durazno la sensibilidad fue de 87 y especificidad de 88, el valor predictivo positivo (VPP) para manzana fue de 85 y 77 para durazno, el valor predictivo negativo (VPN) fue de 94 para ambas rosáceas. En cuanto a estos valores para la slgE se obtuvo una sensibilidad de 62 para manzana y especificidad

de 70, mientras que para durazno la sensibilidad fue de 90, con especificidad de 87, con un VPP de 62 para manzana y 90 para durazno y un VPN de 70 para manzana y 87 para durazno. Todos estos valores se determinaron comparando estas herramientas de diagnóstico contra *prick to prick*.

Prick to prick	Cuestionario		sIgE	
	Manzana	Durazno	Manzana	Durazno
Sensibilidad	85	87	62	90
Especificidad	94	88	70	87
VPP	85	77	62	90
VPN	94	94	70	87

DISCUSIÓN

La alergia alimentaria es un tema poco explorado, en algunos casos sobre diagnosticada por falta de pruebas confirmatorias, debido a que la mayoría de los estudios de prevalencia de esta entidad están realizados con base a autoreporte por cuestionario o encuesta. Obteniendo por estas metodologías prevalencias que oscilan del 2 hasta el 33%, porcentaje variable de acuerdo al alimento que también se esté cuestionando, (10.1097/MCP.0b013e3282f1981c, 8120272) mientras que los estudios hechos con pruebas diagnósticas confirmatorias (*prick to prick*, sIgE y reto oral) determinan una prevalencia menor cuyo valor más alto es del 8%. (8120272, 21690110)

Actualmente los estudios publicados sobre AA en enfermedad respiratoria están más enfocados a población pediátrica y adultos mayores de 30 años, nuestro estudio fue enfocado en pacientes con asma y RA, cuya mediana de edad fue de 19 años, son pocas las publicaciones de AA en esta población y la mayoría están enfocada a los alimentos ya conocidos como potencialmente alergénicos (leche, huevo, cacahuate, soya, mariscos), (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03160.x>), debido a esto se decidió excluir estos grupos de alimentos en nuestro estudio sumado a que se encontró que estos están mas relacionados a otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica (<https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2000.00071.x>) ya que no hay estudios con pruebas diagnósticas confirmatorias dirigidos a otros alimentos de origen vegetal (frutas, semillas y verduras) .

Los resultados de este estudio nos permiten ver que la alergia alimentaria no tiene predilección por el género y que el mayor porcentaje de pacientes refirió haber tenido el antecedente de algún síntoma desde la infancia, con aproximadamente 7 años de retraso diagnóstico, probablemente por falta de conocimiento por parte del paciente (p.ej. considerar *normal* que la manzana de purito), como un factor inherente a esas etapas de la vida, por ejemplo la ausencia de métodos correctos para expresar el síntoma al personal médico y a un interrogatorio dirigido hacia ese punto en las revisiones médicas, por ejemplo falta de capacitación y pericia del personal médico. (<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00887.x>)

Nuestro grupo de pacientes no mostró alteración en los conteos de eosinófilos y niveles de IgE total, estos se encontraron dentro de los valores de referencia normales, con lo que podemos concluir que la alergia alimentaria no es una enfermedad que ~~eleva~~ incremente estos marcadores, una de las enfermedades alérgicas que podrían presentar alteración en estos valores es la dermatitis atópica, la cual solo se encontró presente en un paciente. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1984.tb02243.x>, https://doi.org/10.1007/978-4-431-55855-2_21)

El hecho de que los estudios realizados previamente se enfoquen únicamente en ciertos grupos de alimentos no permite observar si este grupo de pacientes tiene además co-sensibilidad a otro tipo de alimentos (frutas y verduras) y si estos tienen un impacto en el control de la enfermedad, respecto a ese punto observamos que los pacientes de nuestra población con sensibilidad a alimentos de origen vegetal tenían un adecuado control de su enfermedad respiratoria clínicamente y en el caso del asma también por espirometría, la mayoría con un tratamiento en paso 3 de

GINA, este dato podría estar sesgado por ser una institución para enfermedades respiratoria donde los pacientes captados ya habían recibido tratamiento controlador por lo menos durante 6 meses previos, además de que la mayoría de pacientes al identificar algún síntoma evitaban el alimento sospechoso bloqueando con esto la posibilidad de desencadenar exacerbación de la enfermedad respiratoria. (<https://doi.org/10.4104/pcrj.2009.00036>)

En los estudios realizados por Osterballe et al en 1998 y Kanny et al en el 2001, que aplicaron una metodología similar a la nuestra basada inicialmente en un cuestionario, el principal síntoma referido por los pacientes con antecedente de RA y asma es el SAO, seguido de angioedema, urticaria, exacerbación de síntomas de RA y síntomas gastrointestinales, estos últimos síntomas en diferente orden de frecuencia dependiendo de distintas variables demográficas (por ejemplo la edad); la anafilaxia tuvo una baja prevalencia en el reporte de caso, siendo un dato que coincide con otros estudios realizado como un síntoma reportado raramente(16238581,11447395,), a pesar de que se conoce que los alimentos son una de las primeras causas de anafilaxia en el medio extrahospitalario (22607557, 19217731, [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61367-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61367-1)); probablemente esto se deba a los alérgenos a los que están sensibilizados nuestros pacientes los cuales son diferentes; en relación a la frecuencia de SAO reportado, los alimentos más referidos causantes de este síntoma (durazno, manzana y aguacate) y a los resultados de pruebas cutáneas para aerolérgenos, el patrón de sensibilización estuvo dado probablemente por panalergenos como PR10 y/o profilinas, (<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00821.x>) los cuales pueden estar presentes

en el mismo alimento en diferentes especies de frutas y vegetales como los de las familias rosáceae (manzana, durazno, fresa, cereza, pera), apiaceae (apio, zanahoria), curcubitaceae (calabaza, melón, pepino), fagáceae (castaña) y corylaceae (avellana) entre otras. proteínas que por su baja estabilidad están asociadas a síntomas leves y más localizados; sería importante realizar un diagnóstico más fino en estos pacientes por medio de componente resuelto.

Además del durazno y la manzana otros alimentos que se reportaron con mayor frecuencia por cuestionario fueron aguacate, nuez, plátano, fresa, sandía, melón, mango y naranja, al realizar las pruebas confirmatorias los alimentos que se mantuvieron constantes tanto por *prick to prick* e sIgE fueron durazno, manzana, aguacate, fresa y naranja, tres de estas frutas (manzana, durazno y fresa) pertenecen a la familia de las Rosáceas, (26999633) que de acuerdo a estudios previos tienen una alta reactividad cruzada con árboles de la familia Betuláceae (*Betula verrucosa* y *Alnus glutinosa*) (21548443), en nuestro país la distribución de estos árboles es disminuida, sin embargo existe otra familia de árboles que si tienen una mayor distribución en México y que al ser de la orden de los Fagales al igual que las Betulaceas, pueden tener también reactividad cruzada por alguna proteína homóloga, estos *Quercus alba* y *Quercus rubra*, (16890775) este dato se hizo mas evidente en el análisis estadístico donde se encontró que los pacientes positivos al durazno tenían asociación para presenta positividad a alergenos de la orden fagal y específicamente de las fagaceas, no se pudo realizar este análisis con las otras rosáceas ya que la *n* fue insuficiente.

Finalmente se analizó que la concordancia entre pruebas diagnósticas, la cual fue buena, al comparar antecedente clínico por cuestionario con *prick to prick* específicamente solo con para durazno y manzana, mientras la concordancia entre sIgE y cuestionario también fue buena para durazno y moderadamente aceptable para aguacate en cambio al comparar *prick to prick* con sIgE la kappa fue moderadamente aceptable solo para durazno. Por lo que con solo estos alimentos cuando no exista una herramienta confirmatoria disponible de manera rápida podemos tener una alta sospecha de positividad si el paciente refiere algún síntoma por interrogatorio. Previamente no se han realizado estudios que evaluaran la concordancia entre estas herramientas diagnósticas.

LIMITANTES Y PRERSPECTIVAS

Uno de los principales factores que afectó nuestro análisis de datos fue la imposibilidad de realizar determinación de sIgE a todos los pacientes. La herramienta que nos daría el diagnóstico fino en estos pacientes sería el componente resuelto, ya que además nos permitiría identificar aquellos pacientes que tuvieran síntomas asociadas a reactividad cruzada, sin embargo es poco accesible debido a su costo elevado, además de que aún no están disponibles todas las proteínas descritas por alimento e incluso hay alimentos que a pesar de estar entre los más frecuentes como el aguacate no tienen un estudio molecular amplio por lo que sólo se conoce un alérgeno de este. Sería relevante que al ser un alimento de consumo frecuente en nuestra población se realice una investigación sobre los demás alérgenos que podría tener. Es importante también ampliar el estudio de los

pacientes que resultaron con positividad para aguacate, un punto importante sería averiguar la existencia de alergia al látex en este grupo de pacientes y de esta manera descartar o confirmar un síndrome latex-fruta. Finalmente se continuará la captación de pacientes para ampliar la muestra de tal manera que sea suficiente para realizar estudios con mayor asociación y relación entre síntomas y alimentos.

CONCLUSIONES

La alergia alimentaria es una enfermedad poco prevalente respecto a otras enfermedades alérgicas. De acuerdo a nuestros resultados no se encontró que la alergia alimentaria a frutas y verduras tenga un impacto negativo en el control de la rinitis alérgica y el asma. El cuestionario es una herramienta útil para el diagnóstico de alergia al durazno, manzana y aguacate.

REFERENCIAS

1. Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E. J., Du Toit, G., ... Sheikh, A. (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(5), 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
2. Sampson, H. A., Aceves, S., Bock, S. A., James, J., Jones, S., Lang, D., ... Wallace, D. (2014). Food allergy: A practice parameter update - 2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(5), 1016-1025.e43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013>
3. Renz, H., Allen, K. J., Sicherer, S. H., Sampson H. A., Lack, G., Beyer, k., ... Oettgen, H. C. (2018). Food allergy. *Nature Reviews Disease Primer*, 17098(4), 1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>
4. Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., & Sheikh, A. (2014). Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(8), 992–1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>
5. Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>
6. Sampson, H A, & H.A., S. (2004). Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 805–819. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.014>
7. Arroabarren, E., Garrido, S., Lasa, E., & Anda, M. (n.d.). *La alergia alimentaria en el siglo XXI*. 26, 7–15.
8. Marrugo, J., Hernández, L., & Villalba, V. (2008). Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergologia et Immunopathologia*, 36(6), 320–324. [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(08\)75863-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(08)75863-4)
9. Medina-hernández, A., Huerta-hernández, R. E., Góngora-meléndez, M. A., Domínguez-silva, M. G., Mendoza-hernández, D. A., & Romero-tapia, S. D. J. (2015). *Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México . Estudio Clinical-epidemiological profile of patients with suspicion of alimentary allergy in Mexico . Mexipreval Study*. 28–40.
10. Bedolla-Pulido, T. R., Bedolla-Barajas, M., Morales-Romero, J., Bedolla-Pulido, T. I., Domínguez-García, M. V., Hernández-Colín, D. D., & Flores-Merino, M. V. (2019). Self-reported hypersensitivity and allergy to foods amongst Mexican adolescents: Prevalence and associated factors. *Allergologia et Immunopathologia*, 47(3), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.09.004>

11. Berin, M. C., & Sampson, H. A. (2013). Mucosal immunology of food allergy. *Current Biology*, 23(9), R389–R400. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.043>
12. Chinthrajah, R. S., Hernandez, J. D., Boyd, S. D., Galli, S. J., & Nadeau, K. C. (2016). Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 984–997. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.004>
13. Shiokawa, A., Kotaki, R., Takano, T., Nakajima-Adachi, H., & Hachimura, S. (2017). Mesenteric lymph node CD11b[−] CD103⁺ PD-L1^{High} dendritic cells highly induce regulatory T cells. *Immunology*, 152(1), 52–64. <https://doi.org/10.1111/imm.12747>
14. Kim, K. S., Hong, S. W., Han, D., Yi, J., Jung, J., Yang, B. G., ... Surh, C. D. (2016). Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*, 351(6275), 858–863. <https://doi.org/10.1126/science.aac5560>
15. Torgerson, T. R., Linane, A., Moes, N., Anover, S., Mateo, V., Rieux-Laucat, F., ... Ruemmele, F. M. (2007). Severe Food Allergy as a Variant of IPEX Syndrome Caused by a Deletion in a Noncoding Region of the FOXP3 Gene. *Gastroenterology*, 132(5), 1705–1717. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.044>
16. Satitsuksanoa, P., Jansen, K., Głobińska, A., van de Veen, W., & Akdis, M. (2018). Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Frontiers in Immunology*, 9, 2939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02939>
17. Morita, H., Nomura, I., Matsuda, A., Saito, H., & Matsumoto, K. (2013). Gastrointestinal Food Allergy in Infants. *Allergology International*, 62(3), 297–307. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-ra-0542>
18. Turnbull, J. L., Adams, H. N., & Gorard, D. A. (2015). Review article: The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 41(1), 3–25. <https://doi.org/10.1111/apt.12984>
19. Hershberg, R. M., Cho, D. H., Youakim, A., Bradley, M. B., Lee, J. S., Framson, P. E., & Nepom, G. T. (1998). Highly polarized HLA class II antigen processing and presentation by human intestinal epithelial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 102(4), 792–803. <https://doi.org/10.1172/JCI3201>
20. Sampson, H. A., O'Mahony, L., Burks, A. W., Plaut, M., Lack, G., & Akdis, C. A. (2018). Mechanisms of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.005>
21. Hussain, M., Borcard, L., Walsh, K. P., Pena Rodriguez, M., Mueller, C., Kim, B. S., ... Noti, M. (2018). Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 223-234.e5.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.035>
22. Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 16(12), 751–765. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.111>
 23. Akdis, M., & Akdis, C. A. (2014). Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(3), 621–631. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1088>
 24. Kamemura, N., Tada, H., Shimojo, N., Morita, Y., Kohno, Y., Ichioka, T., ... Kido, H. (2012). Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(1), 113-121.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.023>
 25. Galand, C., Leyva-Castillo, J. M., Yoon, J., Han, A., Lee, M. S., McKenzie, A. N. J., ... Geha, R. S. (2016). IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(5), 1356–1366. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.056>
 26. Blázquez, A. B., & Berin, M. C. (2008). Gastrointestinal Dendritic Cells Promote Th2 Skewing via OX40L. *The Journal of Immunology*, 180(7), 4441–4450. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.7.4441>
 27. Hauser, M., Roulias, A., Ferreira, F., & Egger, M. (2010). Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 6(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-1>
 28. McKenna, O. E., Asam, C., Araujo, G. R., Roulias, A., Goulart, L. R., & Ferreira, F. (2016). How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? *Pediatric Allergy and Immunology*, 27(6), 560–568. <https://doi.org/10.1111/pai.12589>
 29. Gangl, K., Niederberger, V., Davies, J.M., Valenta, R., Nandy, A. (2017) Marker Allergens and Panallergens in Tree and Grass Pollen Allergy. In: Kleine-Tebbe J., Jakob T. (eds) *Molecular Allergy Diagnostics*. Springer, Cham