



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Alergias alimentarias

Alumno: Marina Cano Jiménez

Una firma manuscrita en azul, que parece ser "M. Cano", con una línea horizontal que atraviesa la firma.

Junio, 2018

Resumen

La alergia a los alimentos es una patología donde más de tres millones y medio de los europeos que la padecen son menores de 25 años ocurriendo el aumento más abrupto de las alergias alimentarias en niños y gente joven. Además, el número de reacciones alérgicas graves (anafilaxia) también está aumentando.

El desarrollo de los métodos diagnósticos ha permitido conocer mejor esta enfermedad y sus características. Por otra parte, el mayor conocimiento de la fisiopatología y la respuesta del sistema inmunitario ha favorecido la identificación de nuevos cuadros clínicos asociados a reacciones adversas a alimentos.

Aunque el tratamiento completo de la alergia alimentaria es hoy día un misterio, la exclusión del alérgeno responsable es el único método efectivo conocido. La realidad es que las investigaciones más recientes han abierto el camino a la posibilidad de nuevas terapias, centradas en elevar desde la tolerancia hacia la cura completa de las distintas alergias y mejorando la calidad de vida de quien la padece.

Palabras clave: Alergia alimentaria; inmunoglobulina IgE; inmunoterapia; alérgeno; expresión clínica

Abstract

Allergy to food is a classic pathology whose frequency is increasing. Three and a half million Europeans suffering from under-25s and the largest increase occurs in children and young people. In addition, the number of serious allergic reactions (anaphylaxis) is also increasing.

The development of diagnostic methods, not always simple, has allowed us to better understand this disease and its characteristics. On the other hand, the greater knowledge of the physiopathology and the response of the immune system has favored the identification of new clinical pictures associated with adverse reactions to food.

Although the complete treatment of food allergy is a mystery today, the exclusion of responsible allergen is the only known effective method. The reality is that the most recent research has opened the way to the possibility of new therapies, focused on elevating from tolerance towards the complete quality of other allergies and improving the quality of life of those who suffer from it.

Key words: Food allergy; immunoglobulin IgE; immunotherapy; allergen; clinical expression.

Abreviaturas

IgE: Inmunoglobulina E

EAAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica

WAO: Organización Mundial de Alergia

IL-4: Interleucina-4

Th1 y Th2: Linfocitos

HA: Hipersensibilidad

RAST: Prueba de radioalergoadsorción

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

SAO: Síndrome de alergia oral

IT: Inmunoterapia

Índice general

Resumen.....	1
Palabras clave.....	1
Abstract.....	1
Keywords.....	2
Abreviaturas.....	2
Introducción.....	7
1. El sistema inmunitario y la alergia.....	12
1.1. El sistema inmunitario	
1.2. Función del sistema inmunitario	
1.3. La alergia como enfermedad del sistema inmunitario	
1.4. Anticuerpos	
1.4.1. Inmunoglobulina E. Relación con alergias	
1.5. Mastocitos	
1.6. Basófilos	
1.7. Linfocitos y linfocinas	
1.8. Eosinófilos	
1.9. Sustancias liberadas en las reacciones alérgica	
2. Clínica.....	22
2.1. Reacciones mediadas por IgE	
2.1.1. Cutáneas	
2.1.1.1. Urticaria y/o agioedema	
2.1.1.2. Urticaria aguda de contacto	
2.1.2. Digestivas	
2.1.2.1. Alergia oral	
2.1.3. Respiratorias	
2.1.3.1. Rinoconjuntivitis y asma inducidos por alimentos	
2.1.3.2. Síntomas respiratorios inducidos por mecanismos de reactividad cruzada entre alérgenos	
2.1.4. Anafilaxia	

- 2.1.4.1. Anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos
- 2.1.5. Reacciones no mediadas por IgE

3. Diagnóstico.....	28
3.1. Pruebas o test cutáneos	
3.2. Pruebas de eliminación	
3.3. Pruebas de sangre	
3.4. Pruebas de provocación	
3.5. Pruebas de doble ciego	
4. Tratamiento.....	33
4.1. Antihistamínicos	
4.2. Corticoides	
4.3. Adrenalina	
4.4. Omalizumab	
4.5. Inmunoterapia	
4.5.1. Inmunoterapia subcutánea	
4.5.2. Inmunoterapia sublingual	
4.5.3. Inmunoterapia epicutánea	
4.5.4. Inmunoterapia con alérgenos alimentarios modificados	
5. Conclusión.....	39
6. Bibliografía.....	41

Índice de figuras

Figura 1. Porcentaje de consultas alergológicas sobre alimentos atendidas en 2015, 2005 y 1992, respectivamente.	9
Figura 2. Listado de alérgenos actualizado a 2018.....	12
Figura 3. El sistema inmunitario y su distribución en un organismo humano.....	14
Figura 4. Mecanismo resumido de la segregación de anticuerpos	16
Figura 5. Esquema de antígeno y los sitios de unión.....	17
Figura 6. Mastocito con anticuerpos IgE.....	19
Figura 7. Mecanismo de una reacción alérgica.	22
Figura 8. Zona ventral de un paciente con urticaria intensa.....	24
Figura 9. Tabla de alimentos que pueden provocar intolerancia.....	27
Figura 10. Esquema de la técnica de punción en la epidermis.....	29
Figura 11. a) Preparación de la piel antes de la administración del alimento fresco (ajo). b) Momento del punzamiento con lanceta.....	29

Figura 12. Antecedentes familiares de atopia en pacientes con alergias alimentarias en 2015.....	32
Figura 13. Evolución de los alimentos más frecuentemente implicados en las alergias alimentarias	34
Figura 14. Forma clínica de presentación de la alergia alimentaria.....	35
Figura 15. Desglose de la forma clínica de alergia por alimentos.....	35
Figura 16. Vacuna sublingual, puede ser administrada en forma líquida (gotas o aerosol) o en comprimidos.....	38

Introducción

La alergia es una alteración del sistema inmunitario generada por sustancias a priori inocuas, toleradas por la mayoría de las personas, pero que acaban siendo nocivas para el organismo en cuestión. Esta alteración se lleva a cabo a través de una reacción de hipersensibilidad, equivocada y errónea, que acaba desembocando en una serie de transformaciones, como pueden ser inflamaciones en mucosas y piel, claramente perjudiciales para la persona, que dan lugar a los diferentes síntomas y signos que se pueden ver en las enfermedades alérgicas. (Roitt & Delves, 2003).

Con el objetivo de conseguir hacer más fácil y extensibles los términos internacionalmente aceptados en relación a las alergias, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAAACI) propuso, en el año 2001, una nomenclatura revisada para la alergia, actualizados a su vez en el 2003 por la Organización Mundial de Alergia (WAO) (Molina-sáenz, Villa-arango, & Cardona, 2004).

De esta manera, se desarrolló una nomenclatura que se basa en el mecanismo que inicia la reacción, normalmente inflamatoria, y que causa los signos y síntomas de la enfermedad alérgica. La **hipersensibilidad** describe los signos o síntomas, reproducibles objetivamente, que se inician con la exposición a un estímulo a dosis tolerada por personas normales. Se ha propuesto el término de **hipersensibilidad a alimentos** como sinónimo de cualquier **reacción adversa a alimentos**. El término **alergia** se reserva para aquellas reacciones en las que está implicado un mecanismo inmunológico específico. La reacción de hipersensibilidad alérgica a alimentos es la **alergia alimentaria**. Cuando no se demuestran estos mecanismos se utiliza el término de hipersensibilidad no alérgica. **Atopía** es la tendencia familiar o personal a producir anticuerpos específicos Ig E en respuesta a dosis bajas de alérgenos, generalmente proteínas, y a desarrollar síntomas típicos de asma, rinoconjuntivitis, eczema o dermatitis. Este término hace referencia a una predisposición genética. **Alérgeno** de un alimento es el antígeno o proteína capaz de inducir una respuesta alérgica. **Anafilaxia** es una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave con riesgo vital.

En la actualidad, el número de personas afectadas por algún tipo de alergia ha aumentado de forma significativa, generando una cadena de investigaciones centradas en este tema. Por ejemplo, y, aunque no hay evidencia científica sustancial,

se estima que la prevalencia de la alergia alimentaria ha aumentado en las últimas décadas (van Ree et al. 2015), alcanzando el 3-6% (superando el 10% en algunas regiones), influyendo fundamentalmente en la calidad de vida y aumentando la carga económica de la sociedad (Hadley 2006).

El predominio de la alergia a alimentos tiene un complicado establecimiento porque gran parte de los estudios se han focalizado en los alimentos más comunes, difiriendo en el proyecto y definición de las alergias alimentarias. Un metaanálisis llevado a cabo en 2007 (Ocáriz, Rica, Sánchez, & Ortuño, 1997) estableció que entre el 12-13% de la población descubre que es alérgica a cierto tipo de alimento. Sin embargo, estudios recientes que incluyen test específicos indican que la prevalencia real se encuentra en un rango comprendido entre el 3-5% (Sicherer & York, 2011).

Los valores de predominio de la citada alergia alimentaria dependen de varios factores, entre ellos la edad y la dieta. La contrariedad entre estos datos puede deberse a una percepción irreal o errónea de las reacciones adversas a alimentos, que no incluyen al sistema inmune o que se deben sencillamente a un diagnóstico incorrecto. Como ejemplo, en Estados Unidos la alergia a alimentos en menores de 18 años ha aumentado un 18% y la de alergia al cacahuete (alimento con un uso muy generalizado) se ha llegado a triplicar, del 0,4 al 1,4% desde 1997 hasta 2008 (Dinakar, 2012). En España los datos de prevalencia no son conocidos, pero se sabe que esta alergia está en crecimiento. Se ha duplicado el número de diagnósticos en poco más de una década, de 3,6% en 1992 a 7,4% en 2005, según los resultados de los estudios realizados por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). En nuestro país, los niños menores de 5 años de edad tienen principalmente alergia a la leche y el huevo, mientras que, a partir de los 5 años, abunda alergia a crustáceos, frutas frescas y frutos secos, siendo estos dos últimos más abundantes (Zubeldia, Baeza, Jáuregui, & Senent, 2012).

La alergia alimentaria es, por otro lado, la causa más común de anafilaxia en urgencias. Las consecuencias más graves de esta pueden incluir obstrucción de vía aérea superior, parada cardiorrespiratoria por colapso vascular y, en algunas ocasiones, tiene un desenlace fatal, siendo los responsables el cacahuete y frutos secos en un 90% de los casos (Umasunthar et al., 2013). Hoy por hoy, el 30% de los

casos fatales de anafilaxia son debidos a la ingesta de alimentos, pero también puede dar lugar sin ingerirlos, solo por exposición a ellos por vía cutánea o a través de las mucosas. Aunque estudios previos indican que las alergias alimentarias infantiles desaparecen alrededor de los 3 años de edad, solo el 11% de los alérgicos a huevo y el 19% de los alérgicos a leche superan sus alergias a los 4 años de edad. A pesar de todo ello, el 80% de estos pacientes solventa sus alergias en torno a los 16 años.(Savage, Matsui, Skripak, & Wood, 2007), (Skripak, Matsui, Mudd, & Wood, 2007). No es así en el caso del cacahuete (que es alergia persistente) cuando existe solo un 20% de porcentaje de resolución al alcanzar los niños la edad escolar.(Sicherer & Sampson, 2007).

Estos estudios llevados a cabo como explicación al aumento de alergias llevan a ciertas sospechas sobre su origen. Entre ellas, una posible causa puede ser la “hipótesis de la higiene”. Supone que una profilaxis excesiva favorecería el desarrollo de alergias, debido a la eliminación bacteriana; del mismo modo lo haría el cambio en la dieta, el procesamiento de los alimentos (parte importante, debido a la adición de compuestos artificiales) y un retraso en la exposición oral a los antígenos, que llevaría a no favorecer que dicha exposición sea tolerogénica. (Hoge, C. W. et all, 2010)

Como vemos en la figura 1, se refleja el aumento de las consultas médicas en un rango de 23 años de estudio. La aparición de sintomatología al tener contacto con un alimento lleva consigo la demanda de especialistas para su juicio clínico. Aunque el modo de vida avanza acorde a la sociedad, se ha producido a lo largo de los años el acrecentamiento de este tipo de consultas, triplicando incluso el valor desde 1992 hasta 2015.

A2015 IC (95%)	A2005 IC (95%)	A1992 IC (95%)
11,4% (10,3-12,6%)	7,4% (6,7-8,1%)	4,0% (3,4-4,6%)

Figura 1. Porcentaje de consultas alergológicas sobre alimentos atendidas en 2015, 2005 y 1992, respectivamente. (De la Hoz, 2017)

Aunque en estos tiempos se ha incrementado el número de personas afectadas debido a este problema, las alergias como tal han estado presentes en el hombre desde la antigüedad. Ya en el siglo I d.C., Pedáneo Dioscórides, y Cayo Plinio Segundo el Viejo (23-79 d. C.) hicieron una descripción de cómo afectaba el plátano en la salud de algunas personas, focalizándose, erróneamente, en los pelos que crecen en sus hojas. Hipócrates dijo también sobre el queso: «Algunos lo pueden comer a la saciedad sin que les ocasione ningún mal, pero otros no lo soportan bien». (María & Rivera, 2006).

Otro poeta, Tito Caro Lucrecio, (siglo I a. C.), en su poema *De Rerum Natura*, escribió: «Lo que es alimento para algunos, puede ser para otros un veneno violento». En 1480, antes de la coronación del rey Ricardo II de Inglaterra, los lores desearon agradar al monarca sirviéndole una colmada taza de fresas. Horas más tarde convocó al Consejo de Estado y mostró el tórax, que estaba cubierto de zonas enrojecidas, con leve hinchazón y que provocaban picor. Creyó e hizo saber a los presentes que se trataba de un intento de asesinato por envenenamiento, sospechando de un colaborador allegado y condenándole a muerte. (Vega, 2007)

En 1689 el médico Johann Christian Bautzmann, dejó por escrito que: «muchos comen con avidez marisco sin sufrir daño alguno. He visto, sin embargo, algunas mujeres, muchachas jóvenes y niños, los cuales, cada vez que comen marisco, se sienten mal; experimentan dolores en el corazón; su sudor es frío; tienen tendencia a desmayarse y se quejan de hinchazón en el vientre, la cara y las extremidades, lo que hace temer por su vida». (María & Rivera, 2006). Unos años más tarde, Conrad Heinrich Fuchs en 1841, ya expuso el poder de los alimentos sobre las erupciones cutáneas «Hay individuos que presentan esta forma de urticaria cuando comen ciertos manjares, como fresas, frambuesas, miel, almendras dulces, totalmente inocuos para la otra gente...».

Mucho ha cambiado desde la antigüedad y hoy en día ya es obligatorio cumplir la Normativa Europea que obliga a informar sobre los alérgenos en Hostelería y Restauración, el Reglamento 1169/2011, por el cual todo establecimiento que ofrezca productos elaborados envasados o no, debe tener un sistema que le permita tener a su disposición y saber, al cliente que lo solicite, los alérgenos presentes en sus

productos. A pesar de que puede haber muchos posibles alérgenos (tantos como alimentos) sólo es obligatorio declarar aquellos que contengan alguno de los elementos citados:

- **Cereales** que contengan gluten, a saber: trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas y productos derivados
- **Crustáceos.**
- **Huevos.**
- **Pescado.**
- **Cacahuetes.**
- **Soja.**
- **Leche.**
- **Frutos de cáscara**, es decir: almendras, avellanas, nueces, anacardos, nueces de Brasil, pistachos, pipas de girasol.
- **Apio.**
- **Mostaza**
- **Granos de sésamo.**
- **Dióxido de azufre y sulfitos.**
- **Altramuces.**
- **Moluscos.**

(Tobergte & Curtis, 2013)

Se tendrá en cuenta los productos que resulten de la derivación de estos alérgenos y habrá que especificarlo en el alimento que los lleve. También existen las llamadas “trazas”. Son pequeñas cantidades de un alimento que quedan como resto en máquinas o superficies debido a su manipulación. En este caso se pondrá “puede contener/contiene...” en la etiqueta del mismo (si no, en el papel informativo que ofrezcan en el caso de hostelería, productos a granel o sin envase). (Lorenz, Scheurer, & Vieths, 2015), (Lepski & Brockmeyer, 2013).



Figura 2. Listado de alérgenos actualizado a 2018. (AECOSAN, Ministerio de Sanidad)

El sistema inmunitario y la alergia

Sistema inmunitario

El sistema inmunitario es un conjunto de células, productos derivados de éstas, proteínas, tejidos y órganos que se encuentra distribuido por todo el organismo formando una red compleja.

Todo este conjunto complejo contribuye a la producción, maduración y activación de las células más importantes de la inmunidad: los linfocitos. (Aznar & Martínez, 2003).

Los órganos que forman el sistema inmunitario y que se encargan de la producción y maduración de los linfocitos se denominan órganos linfoides, y se pueden clasificar en primarios o secundarios. Los órganos linfoides primarios son el timo y la médula ósea y son los encargados de la producción y maduración de linfocitos (linfopoyesis), mientras que los órganos linfoides secundarios lo forman los ganglios linfáticos, las amígdalas palatinas (comúnmente llamadas *adenoides* o *vegetaciones*), el apéndice, el bazo y las placas de Peyer del intestino y vasos linfáticos, siendo su función principal la activación de los linfocitos. (Janeway & Sanz, 2003).

Función del sistema inmunitario

Tiene como misión fundamental defender al cuerpo de infecciones y enfermedades patógenas, en otras palabras, proteger la identidad del individuo. Para ello, efectúa dos procesos secuenciales: el reconocimiento y la defensa. Se encarga de reconocer, permanentemente, aquello que es propio y forma parte del organismo (tejidos, células), de lo que es extraño a él y, potencialmente, perjudicial. Igualmente, es un complejo sistema defensivo frente a agresiones y ataques, tanto del exterior (bacterias, virus) como del interior (células degeneradas o tumorales). Estas respuestas inmunitarias y de defensa pueden ser de dos tipos:

Respuesta innata o no adaptativa: Es la presente en todos los individuos, siempre se produce de la misma forma y con la misma intensidad. Es la respuesta que se encuentra, por ejemplo, en los fagocitos.

Respuesta adquirida o adaptativa: Es la respuesta presente en individuos que han tenido un contacto previo con el agente agresor, específica para este agente y es más efectiva e intensa ante cada nueva agresión. Está mediada por los linfocitos y sus productos. (Iwasaki & Medzhitov, 2015).

Se tiene constancia de que existe una gran variedad de posibles sustancias contra las que el sistema inmunitario reacciona de manera determinada. Estas sustancias se conocen genéricamente como *antígenos* y se estima que existen unos 10^9 tipos diferentes. Como consecuencia, el sistema debe estar perfectamente preparado para hacer frente a esa diversidad de agentes externos, haciendo que se produzcan tantos anticuerpos diferentes como se requieran. Además de esta capacidad de reacción, el sistema tiene la habilidad de discriminar entre moléculas física y químicamente parecidas o, en otras palabras, es capaz de diferenciar entre moléculas estrechamente relacionadas. A este hecho hay que sumarle la capacidad de memoria que posee el sistema inmunitario, es decir, una vez el sistema entra en contacto con un antígeno genera un protocolo de actuación frente a él, haciendo que una vez reconozca a ese antígeno de nuevo en otra ocasión donde exista contacto se genere una respuesta mucho más rápida e intensa como resultado de los mediadores químicos producidos.

El sistema inmunitario es clave para la defensa de cualquier organismo por lo que se encuentra muy bien conservado en la escala evolutiva. Desde el punto de vista de la investigación, esto es de gran utilidad para el estudio de enfermedades que afectan al sistema inmunitario ya que, al no haber sufrido grandes cambios, hacen que el sistema inmunitario de los seres humanos sea similar al hallado en otros organismos inferiores. como los insectos (por ejemplo, la mosca del vinagre) o el resto de mamíferos (por ejemplo, los ratones de laboratorio). (Yatim & Lakkis, 2015).

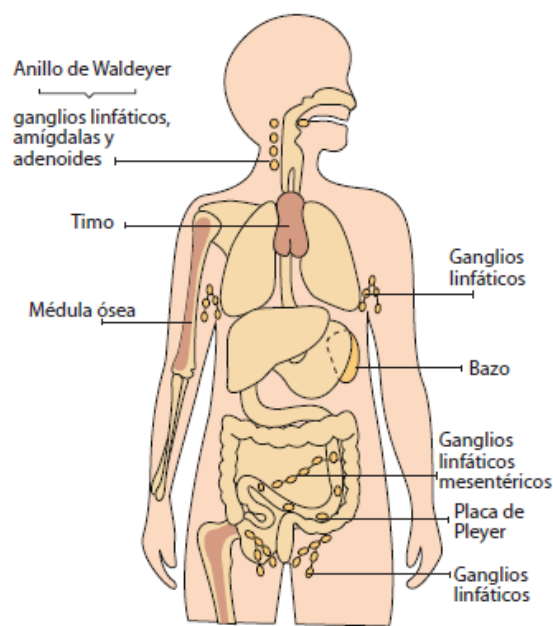


Figura 3. El sistema inmunitario y su distribución en un organismo humano.
(Zubeldia et al., 2012)

La alergia como enfermedad del sistema inmunitario

Un trastorno en el sistema inmune es lo que se produce en un proceso de alergia o incluso posee relación con una reacción alérgica. Aunque es una enfermedad que se ve con mucha frecuencia en la sociedad o cuyos síntomas se conocen y todo el mundo habla de ellos, es una enfermedad relativamente extraña o ignorada. Para entender esto basta con pensar que cuando se ve una reacción alérgica no se sabe o es complicado determinar la localización de la alteración que la desencadena, al

contrario de, por ejemplo, cuando una persona sufre un infarto de miocardio donde es el corazón más claramente el órgano dañado. (Camarero, Hoz, & Mesa, 2004).

Localizar el foco de la reacción alérgica es muy complicado ya que, como se ha explicado a lo largo de este apartado, es una alteración del sistema inmune, es decir, es un sistema que se encuentra distribuido y dispuesto por todo el organismo. De esta manera, es un trastorno que tiene la capacidad de poder producir síntomas en cualquier órgano del cuerpo, aunque si es verdad que es más comúnmente reconocido en zonas del organismo en contacto con agentes externos como son la piel o problemas respiratorios o digestivos. Estos síntomas se producen como consecuencia de un fallo en una de las propiedades más importantes que posee este sistema inmune y que es la capacidad de distinguir, dentro de los agentes externos, qué es una amenaza y qué no lo es para el organismo. Por ejemplo: el polen que entra por la nariz, la leche que bebemos, o los pendientes de bisutería que contienen níquel. Y es precisamente este matiz, tan importante, lo que falla en la alergia. (Camarero et al., 2004), (Blyn, 2004).

Los anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B como respuesta a un proceso infeccioso. Su tamaño es de una millonésima de milímetro y circulan como uno de los componentes principales del plasma de la sangre y la linfa. La principal función que tienen es la de captar los elementos patógenos y sus toxinas cuando se encuentran en los espacios extracelulares del cuerpo. Estas macromoléculas a los que se unen reciben el nombre general de antígenos. La unión de los anticuerpos a los antígenos provoca la inactividad del patógeno provocando su destrucción o haciéndolo vulnerable para otros elementos del sistema inmunitario. (Parham, 2006).

Aunque no es la inmunología el tema principal de este trabajo bibliográfico, sí es de utilidad para entender cómo reacciona nuestro cuerpo frente a las alergias alimentarias y explicar brevemente características de los anticuerpos como su especificidad o mecanismo de formación.

Una de las características fundamentales de los anticuerpos es la de su especificidad. Cada anticuerpo puede unirse a un antígeno o a un grupo pequeño de

ellos. El sistema inmune es capaz de producir anticuerpos contra una gran variedad de elementos o sustancias diferentes, tantos como antígenos extraños o diversos que se encuentre a lo largo de su vida. Como consecuencia y como dato de interés, los anticuerpos tienen una gran variedad de especificidades de unión al antígeno produciendo un repertorio que puede alcanzar numéricamente la cifra de 10^{16} anticuerpos. (Silverstein, 2003).

Los anticuerpos son las formas producidas por unas proteínas conocidas como inmunoglobulinas (Ig). Antes de encontrar su antígeno, el linfocito B expresa la inmunoglobulina en una forma unida a la membrana que funciona como receptor de la célula B para el antígeno, quedando restringida a expresar una sola forma del receptor (aunque varía de una célula a otra). (Silverstein, 2004). Cuando se produce la unión del antígeno con este receptor las células B son estimuladas y se diferencian en células plasmáticas segregando anticuerpos de la misma especificidad que la inmunoglobulina poseía unida a la membrana. Todo este proceso queda resumido en la figura 4 (Dersch & Isberg, 2000).

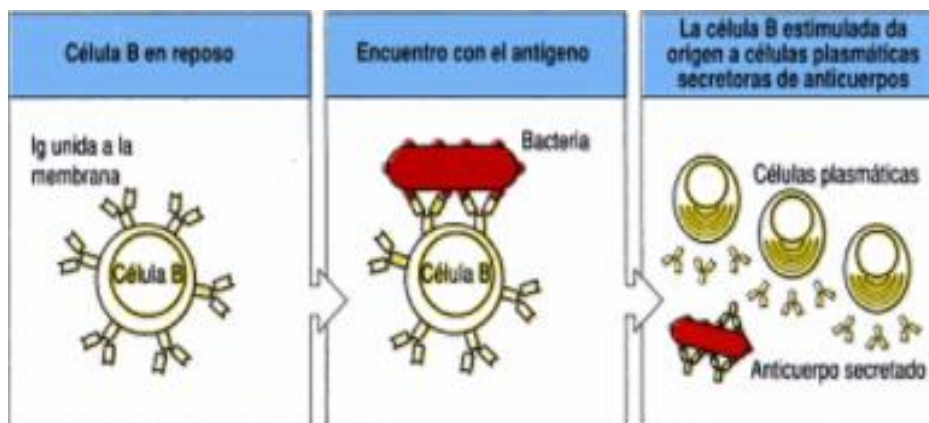


Figura 4. Mecanismo resumido de la segregación de anticuerpos (Dersch & Isberg, 2000).

Como hemos nombrado anteriormente, la función de los anticuerpos es la de reconocer el antígeno, unirse a él y conducirlo a otros componentes del sistema inmunitario donde se producirá su eliminación o destrucción. Cada anticuerpo posee una parte de la molécula que sirve de unión al antígeno, variando de un antígeno a

otro y proporcionándole esa importante especificidad; mientras que la otra parte es mucho menos variable e interactúa con otros componentes del sistema inmunitario.

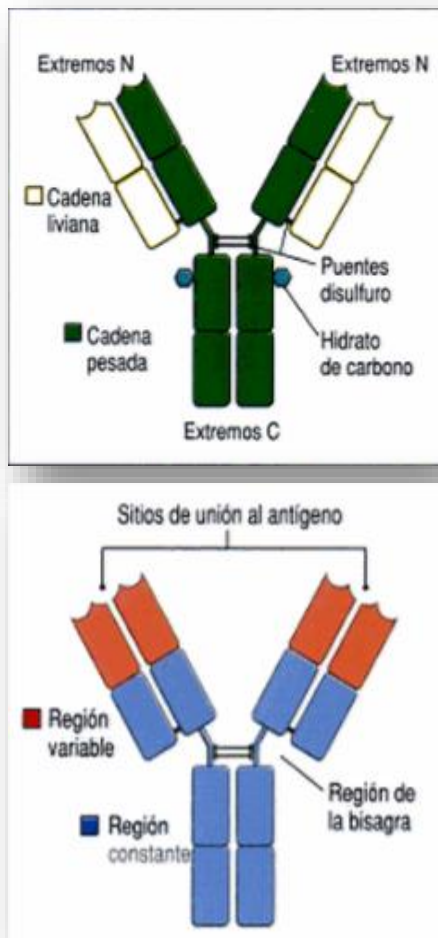


Figura 5. Esquema de antígeno y los sitios de unión. (Vennera, 2012)

Esta parte menos variable, estructuralmente hablando, es la que diferencia los tipos de inmunoglobulinas que existen: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. (Figura 5).

Químicamente, las inmunoglobulinas son glucoproteínas constituidas por cuatro cadenas polipeptídicas. Cada molécula de Inmunoglobulina está formada por dos cadenas H pesadas idénticas (en verde; sitio de unión de hidratos de carbono-entre 450 y 550 aminoácidos) y dos cadenas livianas L (en blanco-entre 211 y 217 aminoácidos). (Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, 2003).

Las cadenas polipeptídicas de los anticuerpos varían mucho en su secuencia de aminoácidos y las diferencias de secuencia se concentran en la región amino de cada cadena (región variable, en rojo). Esta variabilidad es la

razón de la especificidad que poseen los anticuerpos.

Las diferencias en las regiones C de las cadenas pesadas definen las cinco clases de inmunoglobulinas que tienen funciones diferentes en la respuesta inmunitaria (Hamers-Casterman et al., 1993)

Inmunoglobulina E. Relación con alergias.

La inmunoglobulina E es una clase de anticuerpo denominado así porque son las cadenas épsilon las que forman su estructura. Concretamente la inmunoglobulina E está compuesta de dos cadenas pesadas y dos ligeras, unidas por puentes disulfuro.

La IgE es la inmunoglobulina que se encuentra en la sangre en la

concentración más baja de todas las clases de inmunoglobulinas. (Vennera, 2012). A pesar de ello, resulta ser el anticuerpo más importante en la resistencia y lucha contra las enfermedades parasitarias (sobre todo en las producidas por helmintos gusanos) y en las reacciones de hipersensibilidad, siendo las principales el asma bronquial, la rinitis, la conjuntivitis, las reacciones alérgicas a ciertos alimentos o medicamentos y la picadura de algunos insectos. (María & Rivera, 2006).

Cuando dos o más moléculas de inmunoglobulina E, que están unidos a sus respectivos receptores, son entrecruzadas con su antígeno específico, se desencadenan complejas reacciones inmunitarias, entre la que destacan la desgranulación de mastocitos (que libera mediadores proinflamatorios como la histamina) y la intervención de los eosinófilos en la respuesta inflamatoria. (Johansson, 2014). Es por esto que la concentración de IgE en la sangre circulante se eleva notablemente cuando se desarrollan las enfermedades alérgicas (Salvilla et al., 2014). Este aumento de concentración de inmunoglobulina E se produce por un aumento en la síntesis, aunque el sistema haya entrado en contacto con sustancias que son totalmente inofensivas para la salud de la mayoría de la población como es el caso de los pólenes. (López, Grajales, & Guarín, 2009).

Cabe destacar también que en el mundo moderno y de occidente, el número de las enfermedades que producían alguna infección han disminuido notablemente, lo que hace ver que existe entonces un sistema inmune que puede sintetizar anticuerpos de inmunoglobulina E, pero sin agentes externos que combatir.

Los mastocitos

Los mastocitos (labrocitos o células cebadas) son células del tejido conjuntivo grandes y con forma ovalada que se caracterizan por su capacidad para poder fijar las moléculas de inmunoglobulina E en el exterior de su membrana celular, pudiendo llegar a tener alrededor de 500.000 receptores por cada célula (véase figura)(Saito, Ishizaka, & Ishizaka, 2013). Los mastocitos no circulan por la sangre, sino que se encuentran distribuidos en el aparato respiratorio, la piel, el hueso, el aparato digestivo y el tejido nervioso. Su concentración puede ir de 10.000 a 20.000 células/mm (Joulia et al., 2015)

Son células grandes (10-15 μm de diámetro) y funcionan como mediadores de la inmunidad ante antígenos ambientales. Los mastocitos también están implicados

en reacciones de hipersensibilidad y alergias, como resultado del reconocimiento de antígenos (polen, polvo, etc.) inoctrinos. (Figura 6).

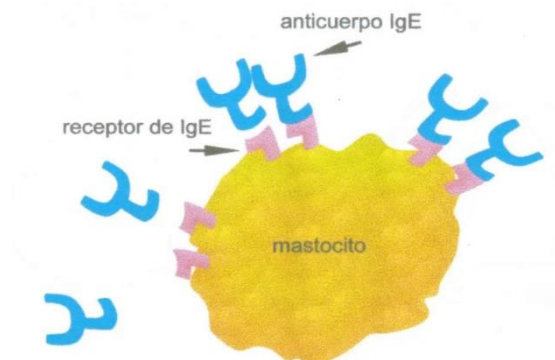


Figura 6. Mastocito con anticuerpos IgE. (López et al., 2009)

Basófilos

Los basófilos son un tipo de leucocitos circulantes que representan el 0,1-2% de todos los leucocitos presentes en la sangre. (Karasuyama & Yamanishi, 2014). Al igual que los mastocitos, cuentan con receptores en su superficie para unir la IgE y también poseen gránulos en su interior repletos de sustancias tóxicas (como la heparina o la histamina) que le ayudan a batallar contra infecciones o inflamaciones (Moneret-Vautrin, 2014) (Nullens et al., 2013).

Linfocitos y linfocinas

Los linfocitos son las células protagonistas del sistema inmunitario. Son células pequeñas que se encuentran tanto alojadas en los tejidos linfoides como circulando por la sangre (Verstegen, Kusters, Gemen, & De Vries, 2010).

Hay tres tipos de linfocitos: los linfocitos B, los linfocitos T y los linfocitos no T- no B. Todos ellos tienen funciones de reconocimiento, pero, fundamentalmente, de defensa contra las enfermedades infecciosas producidas por las bacterias y los virus, respectivamente. De forma resumida se puede decir que los linfocitos B son los encargados de la producción de los anticuerpos, mientras que los linfocitos T se especializan en la secreción de linfocinas. Por otro lado, los linfocitos no T- no B son

un grupo heterogéneo de células donde destaca la NK (natural killer), con función destructiva de células infectadas y cancerígenas (Tosato, Bernardi, Sanzari, Pantano, & Plebani, 2013).

Dentro de los linfocitos T, encontramos varios subgrupos destacables dependiendo de la función que realicen, como pueden ser los linfocitos citotóxicos, de memoria, cooperadores o reguladores (Crotty, Johnston, & Schoenberger, 2010).

En relación a las alergias, los linfocitos poseen una estrecha correspondencia con determinadas enfermedades de este tipo. Por ejemplo, los linfocitos B producen la IgE y los linfocitos T, dependiendo del subgrupo implicado, participan en enfermedades como el eccema alérgico al níquel (linfocitos Th1) o colaboran con los linfocitos B para generar elevadas cantidades de IgE (linfocitos Th2). Como hemos nombrado anteriormente dentro de los linfocitos T se pueden encontrar a los linfocitos T reguladores del sistema inmunitario (linfocitos T reguladores). Estos linfocitos amplifican o suprimen la respuesta inmunológica global, regulando los otros componentes del sistema inmunitario, a través del contacto celular y de la secreción de una gran variedad de linfocinas. (Roitt & Delves, 2003)

Las linfocinas son proteínas solubles, de tiempo de acción corto, responsables de la comunicación intercelular. Se conocen también como interleucinas o citocinas y son las responsables de la regulación de la respuesta inmunológica general y de la alérgica, en particular (Herold, Lancki, Dunn, Arai, & Fitch, 1986)

Las linfocinas se producen por diferentes tipos de células que participan en la respuesta inmune, principalmente por los linfocitos T. Se han identificado un gran número de citosinas que son cruciales para el desarrollo de los linfocitos y del tipo de respuesta inmune (Gao et al., 2017).

Por ejemplo, en la rinitis o el asma bronquial alérgica, se origina una alteración en el equilibrio entre los linfocitos Th1 y Th2, a favor de los Th2, ya que se produce un incremento de Interleucina-4 (IL-4), que va a favorecer el desarrollo de la respuesta alérgica. Por el contrario, los linfocitos Th1 producen principalmente interferón gamma (IFN- γ) que neutraliza la respuesta de la IL-4 y de los linfocitos Th2 (Aznar & Martínez, 2003).

Eosinófilos

Los eosinófilos son otro tipo de leucocitos, llamados circulantes, representando una media del 5% de ellos. Aunque hay que decir que su concentración en sangre se multiplica cuando está presente la enfermedad alérgica.

Un ejemplo es cuando ocurre la polinización. Al pasar esto es muy normal detectar con un análisis rutinario un gran número de eosinófilos en alérgicos al polen. Esto llevará al desencadenamiento de la reacción alérgica (picor de garganta, ojos, paladar así como lagrimeo y mucosidad constantes, etc). Esto se debe a que en su interior encontramos ciertas sustancias que al ser liberadas son tóxicas. Todo el perjuicio que causa a un alérgico lo hace beneficioso para una planta, ya que se defiende frente a parásitos. (Parham, 2006), (Vennera, 2012).

Sustancias liberadas en reacciones alérgicas

Como ya se ha indicado, los síntomas que sufre cualquier paciente que tiene una reacción alérgica son debidas a la acción de las sustancias liberadas en el proceso de defensa del organismo.

La **histamina** es uno de los principales mediadores de la inflamación alérgica. Su nombre químico es 2-(4-imidazolil) etilamina. Es el producto más abundante, puesto que se encuentra en los gránulos de mastocitos (5 $\mu\text{g}/106$ células) y de los basófilos (1 $\mu\text{g}/106$ células). La histamina es absolutamente indispensable en el organismo humano por la regulación de diversas funciones: contrae los vasos sanguíneos que no se utilizan o se utilizan poco y estimula el equilibrio entre los tejidos y la sangre, entre otras funciones. El problema radica en las altas dosis, que provocan una respuesta elevada como: picor cutáneo, debido a la estimulación de los nervios; la dilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, con lo que se produce calor y enrojecimiento de la piel, y salida de líquido hacia los tejidos circundantes, con lo que se origina hinchazón (edema); y la contracción de la musculatura de los bronquios, que causa dificultad para respirar y mayor producción de moco en las vías respiratorias. Por esta razón, los antihistamínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas ya que, al bloquear la acción de la histamina, son eficaces para el control del picor ocular, nasal y de la piel, del goteo de nariz, de los estornudos, etc., que están causados por la acción directa de la liberación de histamina. (Janeway & Sanz, 2003), (Vennera, 2012).

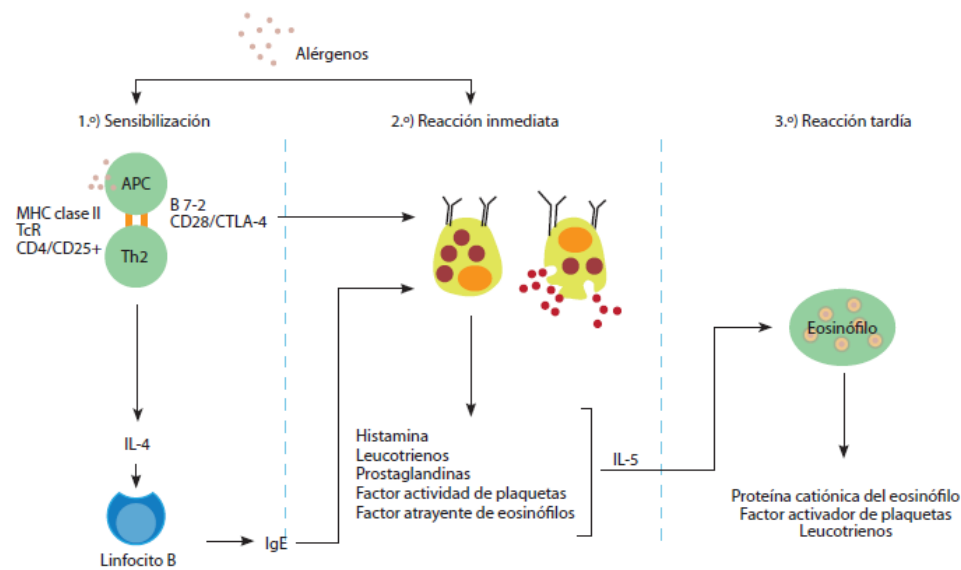


Figura 7. Mecanismo de una reacción alérgica. (Zubeldia et al., 2012)

Clínica

Las reacciones alérgicas a los alimentos provocan respuestas clínicas que pueden afectar por orden de frecuencia a la piel, aparato digestivo, respiratorio y/o cardiovascular de forma aislada o, más frecuentemente, asociada. La expresión clínica depende del mecanismo inmunológico implicado:

-Reacciones mediadas por IgE: Tienen un inicio precoz en el tiempo post ingesta del alimento, frecuentemente antes de una hora. Las células habitualmente implicadas en la reacción son los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes. Esta es la forma más frecuente (85%) de alergia alimentaria y es de tipo inmediato. Cuando se produce una primera toma de contacto, el organismo se sensibiliza produciendo anticuerpos específicos (IgE) sobre la superficie de basófilos y mastocitos. Tras otra exposición, se produce la fijación de los antígenos a las inmunoglobulinas E dando lugar a la degranulación y aparición en el medio de los productos químicos causantes

de las alergias como son la histamina, factores de agregación plaquetaria, prostaglandina, etc. por parte de mastocitos y basófilos. En cuanto a la sintomatología:

a. Cutáneas:

1. *Urticaria y/o angioedema*

Es uno de los síntomas más característicos de las alergias. El término urticaria proviene del latín y significa “ortiga”. Hace referencia a un conjunto de alteraciones de la piel que se caracterizan con una erupción cutánea consistente en ronchas o habones que generalmente generan un picor intenso y que se extienden por toda la superficie corporal. Esto es así porque las lesiones son idénticas a las que se producen en la piel tras el contacto con la ortiga, que provoca ese picor por la liberación en el momento del contacto de histamina. Como se ha mencionado anteriormente, dicha sustancia es la misma que segregan los *mastocitos* que, junto con otras sustancias también liberadas, son las responsables últimas de las lesiones que observamos en la piel. (Inomata, Nagashima, Hakuta, & Aihara, 2015), (Saini, 2014).

Es interesante puntualizar que esta liberación de sustancias por parte de las células de la piel puede producirse por múltiples causas, entre ellas una reacción alérgica, pero muchas veces se activan por causas no alérgicas y que, en muchos casos, no llegamos a descubrir.

En ocasiones, las lesiones provocadas por las alergias no sólo afectan a la capa más superficial de la piel (epidermis), sino que pueden comprometer a la dermis o dermis profunda dando lugar lo que se denomina angioedema, y que consiste en una hinchazón de zonas más laxas de la piel como labios o párpados. Como se puede ver en la figura 8, esta hinchazón puede ser tan intensa que produzca una deformación completa de la zona donde aparece. (Zubeldia et al., 2012), (Jafilan & James, 2015).



Figura 8. Zona ventral de un paciente con urticaria intensa. (Larenas-Linnemann, Medina-Ávalos, Ortega-Martell, & Beirana-Palencia, 2014)

1. *Urticaria aguda de contacto*

Consiste en la aparición repentina, por toda la superficie corporal, de una erupción habonosa, que produce mucho picor, y que puede asociarse o no a angioedema. Se considera que una urticaria es aguda cuando experimenta una duración menor a seis semanas. (Jafilan & James, 2015).

b. Digestivas:

1. *Alergia oral*: El síndrome de alergia oral, es considerado como una forma de urticaria por contacto con alérgenos alimentarios con la mucosa oral. Los síntomas incluyen prurito con o sin angioedema de los labios, lengua, paladar, y orofaringe posterior. Está asociado con la ingesta de frutas frescas y verduras y es el resultado de la reactividad cruzada entre la fruta o las verduras con algún polen. Los síntomas se resuelven rápidamente y raramente involucra otros órganos. El prurito en la boca y labios es sin embargo el síntoma inicial de alergia alimentaria más grave, especialmente en aquellos alimentos comúnmente implicados en anafilaxia alimentarias. (Zubeldia et al., 2012).

c. Respiratorias: Más frecuentes en niños que presentan previamente asma bronquial y/o dermatitis atópica. No sólo se desencadenan por la ingesta sino también por inhalación.

Rinoconjuntivitis y asma inducidos por alimentos.

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad asociada habitualmente a la rinitis alérgica, caso en que se denomina *rinoconjuntivitis alérgica*. Los síntomas consisten en lagrimeo, picor y escozor ocular, así como congestión y enrojecimiento.

La conjuntivitis alérgica se produce con mayor frecuencia con alérgenos de exterior (pólenes y mohos) que de interior. De hecho, en algunos estudios sobre alergia al polen, la conjuntivitis está asociada a la rinitis alérgica en el 75% de los casos. Se sabe también que las personas que tienen rinitis por alergia al polen son proclives (en torno al 70%) a tener alergia alimentaria sobre todo a vegetales, fruta y frutos secos. (Sastre et al., 2013).

Síntomas respiratorios inducidos por mecanismos de reactividad cruzada

Se suele dar entre alérgenos inhalados y alimentarios con gran similitud estructural como el síndrome látex-frutas y ácaros-marisco. En otras palabras, la reactividad cruzada, es el fenómeno que se produce cuando un mismo anticuerpo IgE es capaz de reconocer distintos alérgenos con estructura similar presentes en especies (vegetales o incluso animales) diferentes, desencadenando la respuesta alérgica tras el contacto con cualquiera de dichas especies. (De la Hoz, 2017)

d. Anafilaxia: La anafilaxia constituye la forma más severa de presentación de una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I, dependiente de IgE. Se define como una reacción alérgica generalizada, de instauración rápida y que puede llegar a ser mortal. A diferencia de otras enfermedades alérgicas que afectan únicamente a un órgano, como ocurre por ejemplo en la rinitis alérgica (que afecta sólo a la nariz), en este caso la reacción alérgica es *sistémica*, lo cual significa que afecta a todo el organismo, y puede dar síntomas variados en diversos sistemas. Además, es una reacción que aparece velozmente, normalmente en pocos minutos. Puede llegar a ser grave, produciendo síntomas respiratorios como el ahogo, o cardiovasculares, con caída de tensión y pérdida de conocimiento. En casos muy extremos, puede conducir a un desenlace fatal, especialmente si no se reconocen los síntomas y no se actúa rápidamente. (Umasunthar et al., 2013)

❖ *Anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos:* La anafilaxia inducida por ejercicio propiamente dicha tiene como único factor físico desencadenante al ejercicio. En su forma clásica se caracteriza por la presencia de habones de 1 a 2,5 cm de diámetro, progresión a angioedema y colapso cardiovascular; la forma variante, menos común, se manifiesta por

lesiones similares a la urticaria colinérgica y progresión a shock. Un alto porcentaje de este grupo de pacientes tiene una historia personal de atopía. En muchos casos el cuadro se relaciona con la ingestión previa de ciertos alimentos a los que el paciente es alérgico en grado subclínico, pero que durante la actividad física se amplifica hasta alcanzar un grado suficiente para producir síntomas.(Dinakar, 2012)

-Reacciones no mediadas por IgE: Se trata de respuestas retardadas en las que predominan las manifestaciones gastrointestinales. Incluye las mediadas por mecanismo inmune (alergia) y las mediadas por mecanismo no inmune (intolerancia).

La intolerancia alimentaria es una reacción adversa del propio metabolismo, sin participación del sistema inmunológico (excepto en el caso de la intolerancia al gluten, en la que sí interviene el sistema inmune), ante la ingestión de un alimento o componente de un alimento. En la mayoría de los casos se debe a alteraciones en la digestión o metabolismo de los alimentos, que, por origen genético o adquirido con los años, impiden la digestión, asimilación y aprovechamiento de algunas sustancias que contienen los alimentos.

No se producen de manera inmediata, porque la intolerancia alimentaria es una “alergia escondida” en la medida en que la reacción es menor a la de una alergia definida clásica, por lo que la persona no es consciente de que se ha producido porque no se manifiesta rápidamente en forma de sarpullidos, vómitos, diarrea o dolores intensos de estómago.

Por tanto, estos síntomas pueden aparecer más lentamente y son similares a los digestivos causados por las alergias: náuseas, diarrea, dolor intestinal, cólico, cefalea, sensación de calor.

Sin embargo, no se asocian a alimentos ingeridos varias horas antes o de manera regular. Entonces, por desconocimiento, se sigue incluyendo en la dieta y la salud se irá deteriorando progresivamente. En consecuencia, cuando el sistema digestivo ya no puede tolerar un alimento, el resultado puede ser un trastorno gastrointestinal más o menos grave. A diferencia de las alergias, se pueden consumir pequeñas cantidades del alimento o del componente alimenticio, sin que den síntomas.

Las dos principales intolerancias son:

- Intolerancia a la lactosa: La persona intolerante a la lactosa (azúcar de la leche) produce poca o ninguna cantidad de la enzima lactasa, lo que impide metabolizar y digerir la lactosa produciéndole un cuadro clínico gastrointestinal.

- Intolerancia al gluten (o enfermedad celíaca): La persona intolerante al gluten, que se le llama celíaco, sufre especialmente una lesión severa en la mucosa del intestino delgado por una inadecuada absorción del gluten (proteína presente en cereales como trigo, centeno, cebada y avena). (Turnbull, Adams, & Gorard, 2015).

	Grupo de alimento	Sustancia que produce la intolerancia	Principales productos derivados donde puede encontrarse el alimento que produce la intolerancia
1	Trigo, centeno, cebada, avena, espelta y kamut. 	Gluten (proteína)	Harinas, bollería, pastas, masas, bechamel, caldos, pan rallado, embutidos, quesos fundidos, golosinas, helados, jamón york, ...
2	Leche de vaca. 	Lactosa (azúcar).	Derivados lácteos (helados, batidos, flanes...), pastelería y bollería, pan de molde, caramelos, chocolate, turrone, sopas, salsas, croquetas, embutidos, ...
3	Cualquier alimento que tenga aditivo en su composición y esté indicado en el etiquetado	Sulfito y benzoato sódico (conservante), glutamato monosódico (saborizante).	Vinos, frutas y verduras y algunos productos horneados (por contener conservantes), comida china, y carnes y pescados a la parrilla (por contener saborizantes), ...

*Figura 9. Tabla de alimentos que pueden provocar intolerancia.
(Zubeldia et al., 2012)*

Diagnóstico

El examen diagnóstico sirve para evaluar si la reacción sintomática ha tenido que ver con alergia o por el contrario descartar esta posición. La prueba de provocación oral doble ciego es la que nos daría un resultado muy acercado a la realidad. En cambio, la hipersensibilidad a alimentos (HA), que es la presencia de marcadores que nos informan de sensibilización frente a un alimento, hace que la prueba sea difícil e incluso peligrosa. A partir de esta falta de resultado diagnóstico, se empezó a utilizar los test cutáneos, que es un método muy implantado en las consultas alergológicas, aunque, sólo nos informan acerca de sensibilización IgE específica para el antígeno estudiado y no necesariamente se relaciona con síntomas.(Sampson et al., 2012), (Werfel, 2016). A pesar de que hemos comentado brevemente dos, existen otros métodos de pruebas para alergias. Entre los más comunes se encuentran:

- Pruebas cutáneas
- Pruebas de eliminación
- Pruebas de sangre
- Pruebas de provocación

Pruebas o Test Cutáneos (llamado prick test). Consiste en una prueba de punción, normalmente en el antebrazo o espalda, aplicando previamente las sustancias alérgicas sospechosas sobre la piel. Se produce el punzamiento en la piel a nivel de epidermis para permitir que el alérgeno se introduzca bajo la superficie cutánea. Se utilizan en torno a 40 alérgenos, incluyendo inhalantes, pelo animal, árboles, alimentos (la fruta o verdura se hace por prick by prick, mencionado en el siguiente párrafo), látex, histamina como control positivo y solución glicerizada como control negativo. Se mide la reacción a los 15 minutos y se considera positiva una induración (hinchazón de la zona) de 3 mm de diámetro en adelante (sobre el control negativo).

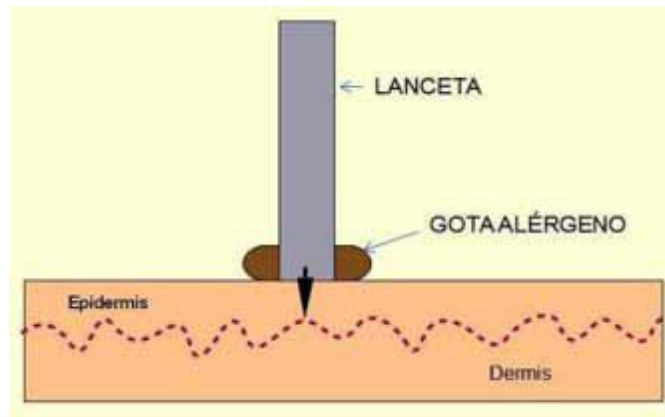


Figura 10. Esquema de la técnica de punción en la epidermis.
(Martínez, Talamantes, Zaraqoza, & Olaya, 2012)

Otra variante de esta técnica es el prick by prick en el que se utiliza el alimento fresco en vez del extracto para aumentar su sensibilidad, sobre todo en alergia a frutas y verduras, siendo el procedimiento el mismo. (Pramil & Rancé, 2011), (Eigenmann & Sampson, 1998).

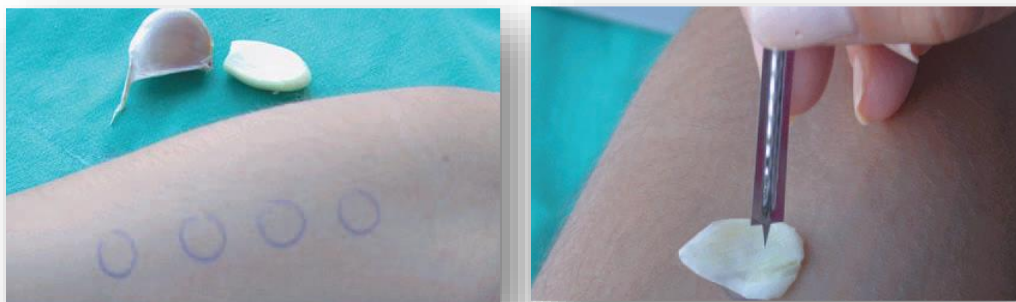


Figura 11. a) Preparación de la piel antes de la administración del alimento fresco (ajo).
b) Momento del punzamiento con lanceta.
(Rodríguez-Serna, de la Cuadra Oyanguren, & Conde Salazar, 2004)

Pruebas de eliminación. Se puede practicar una dieta de eliminación para verificar si hay alergias a los alimentos. La dieta de eliminación es aquella en la que se deja de consumir los alimentos que causen los síntomas durante varias semanas y luego se reintroducen poco a poco, uno a uno y no todos a la vez, mientras se observa a la persona en búsqueda de cualquier signo que nos evidencie una reacción alérgica (Syrigou et al., 2015), siempre supervisado por un médico o alergólogo y en casos no severos.

Pruebas de sangre. Se realizan para medir la cantidad de anticuerpos contra la IgE, siempre para un alérgeno específico en la sangre. Este examen se suele emplear en conjunto con la prueba cutánea. El problema de este tipo de prueba radica en los falsos positivos y falsos negativos. Al interaccionar en la sangre con más especificidad puede haber errores (de hecho, son muy comunes) y diagnosticar alergia cuando no lo es realmente o viceversa. (Siles & Hsieh, 2011),(Harleman & Sie, 2015).

Otros análisis de sangre abarcan:

- Conteo absoluto de eosinófilos
- Prueba de IgE
- Prueba de radioalergoadsorción (RAST). Determina los anticuerpos alérgicos específicos. Recomendado generalmente en casos de eczema severa, donde no es posible realizar la prueba cutánea debido al estado de la piel.

Pruebas de provocación. Trata de exponer a una persona al alérgeno sospechoso bajo circunstancias controladas por un especialista. Este tipo de examen puede ocasionar reacciones alérgicas graves y es por esto por lo que debe estar bajo control. En este apartado se encuentra el doble ciego. Es un método que consiste en suministrar el alérgeno (en este caso el alimento) de manera lenta y progresiva. El procedimiento es el siguiente; el médico y el paciente desconocen si el probador en la sesión es un alimento sospechoso o por el contrario se trata de una sustancia inocua. Se establece entonces una tercera persona que sí conoce las identidades de las distintas sustancias y debe identificarlas con códigos. De esta manera se evita resultados influidos por el efecto placebo o influidos por el conocimiento de la sustancia alérgena. Esta práctica requiere varias sesiones por cada alimento del que se tenga sospecha. Aunque la estrategia de doble ciego es útil y práctica para reacciones alérgicas leves, puede ser excluida en personas con reacciones graves (como anafilaxia) o sospechosas. (Sampson et al., 2012).

Además, para complementar el diagnóstico, la utilización de la historia clínica y una exploración física, puede ser esencial para realizar los tratamientos correctos y conocer al paciente más profundamente. Esto aumenta la probabilidad de un diagnóstico correcto:

1.- **Historia clínica:** Se valora fundamentalmente:

- Antecedentes familiares y personales de atopía. (Figura 12).
- Correlación entre exposición al alimento y síntomas que provoca.
- Tiempo que pasa desde el contacto con un alimento alérgico y aparición de síntomas.
- Cantidad ingerida en base a la reacción provocada.
- Gravedad de los síntomas. Se clasificarían en leve, moderado o grave.
- Edad a la cual da comienzo la alergia.
- Factores tanto ambientales como endógenos que se puedan ver implicados.

La figura 12 nos muestra los antecedentes familiares que tienen los pacientes con alergia a alimentos. El 64,7% de los pacientes tenían antecedentes de atopía. El término atopía califica a aquellas enfermedades raras como el eccema, la rinitis alérgica, y el asma.

La atopía en forma de dermatitis se considera actualmente de dos clases: extrínseca (o alérgica), en el 75% de los casos, con incremento del nivel de IgE específica a alimentos y aeroalérgenos; y la atopía intrínseca, sin las manifestaciones anteriores y sin asociación con cuadros nasales ni de vías respiratorias. La forma clínica de las dos es prácticamente imposible de diferenciar.

Por tanto, es un hecho que el antecedente familiar y sobretodo de atopía, te predispone de alguna manera a padecer algún tipo de alergia a lo largo de la vida.

A veces se piensa equívocamente que alergia es lo mismo que atopía, sin embargo, son dos conceptos que se han de diferenciar bien. Una persona atópica es aquella que tiene una predisposición a desarrollar alergia a diferentes cosas a lo largo de su vida. Generalmente va a ir desarrollando alergia según la edad: de niños a huevo y leche sobretodo, así como piel atópica. De mayores a fruta, pólenes, ácaros y animales, dependiendo de lo que tenga contacto, asociando sintomatología como la rinitis e incluso esta puede desembocar en asma. El avance de la sintomatología con el paso del tiempo se conoce como la **marcha atópica**, y la predisposición o facilidad a desarrollar una alergia es el **fondo atópico**. Por tanto, una alergia a algo concreto no define que una persona sea atópica, pero sí tiene una relación muy estrecha. (Zubeldia et al., 2012), (Camarero et al., 2004)

Como se ha visto en la figura, el antecedente personal y, por tanto, la historia clínica, son vitales para diagnosticar una atopia, permitiendo dar un tratamiento, como se verá posteriormente, más personalizado y, como consecuencia, más efectivo.(Sicherer & York, 2011).

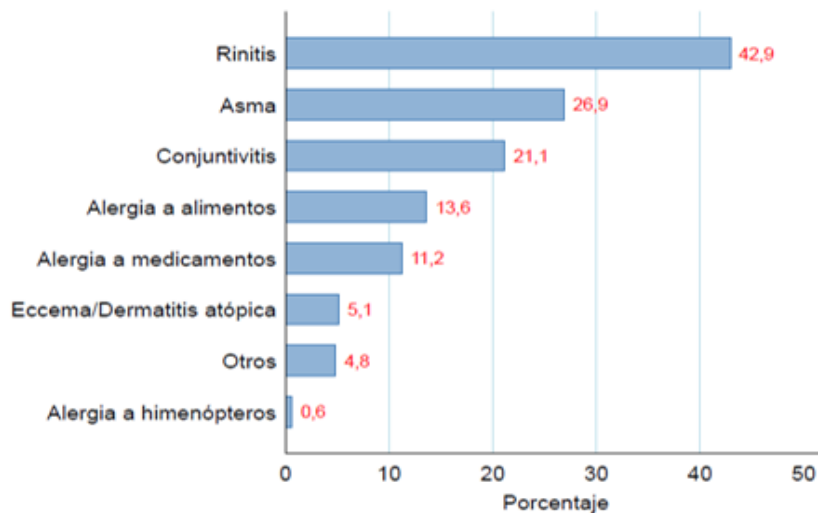


Figura 12. Antecedentes familiares de atopia en pacientes con alergias alimentarias en 2015. (De la Hoz, 2017)

2.-Exploración física mostrando interés en:

- Evaluar el estado nutricional, significativo en los casos de alergia alimentaria múltiple.
- La búsqueda de signos de atopia. (Antonio A. Arribas Cachá et al., 2006).

Tratamiento

En 1992 se llevó a cabo en España un estudio epidemiológico denominado Alergológica 92, patrocinado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). En este estudio se registraron datos de más de cuatro mil pacientes que acudían por primera vez al alergólogo, en donde se llegó a la conclusión de que un 3,6% de los pacientes presentaba sensibilización a algún tipo de alimento. Trece años después, en 2005, se repitió el estudio para analizar cualquier cambio en la sociedad y conocer de primera mano qué evolución seguía el país respecto a las alergias. Los resultados arrojaron un aumento del 3,6% al 7,4% en la sensibilidad de la población hacia una alergia, es decir, en apenas diez años, se duplicó el número de personas afectadas por una alergia alimentaria.

El éxito del estudio, así como su repercusión en cuanto a resultados, hizo que se repitiera en 2015, esta vez con más participación de las consultas repartidas por toda España, tanto privadas como públicas. Por tanto, se tienen datos de tres estudios repartidos en 23 años y con diferencias notables entre ellos.

Profundizando en los estudios de Alergológica, se puede ver cambios en qué alimentos producían y producen actualmente una alergia alimentaria (Figura 13). La gran parte de las reacciones que son producidas por la leche de vaca se dan en los dos primeros años de vida, en relación con la introducción de las fórmulas adaptadas en lactantes y consecuencia de reducir cada vez más la lactancia y el tiempo de lactancia. El 43,5% de alergias al huevo se dan en menores de cinco años. Esta alergia junto con la leche va disminuyendo en la población adulta. De hecho, cuando se dan en niños son las únicas que pueden remitir con el tiempo con alto porcentaje, cosa improbable en los adultos. La cronología en la introducción de los alimentos en la dieta y, por otro lado, la diferente evolución natural de la alergia entre alimentos explica estas diferencias.

Cabe destacar el aumento de alergia a fruta y, por ende, a verdura y hortalizas. Esto puede ser en cierta medida por los cambios que el ser humano ha hecho en la producción durante las últimas décadas (producción masiva, empleo de fertilizantes y productos químicos) y que cambian la estructura de los frutos, ya sea natural o artificialmente.

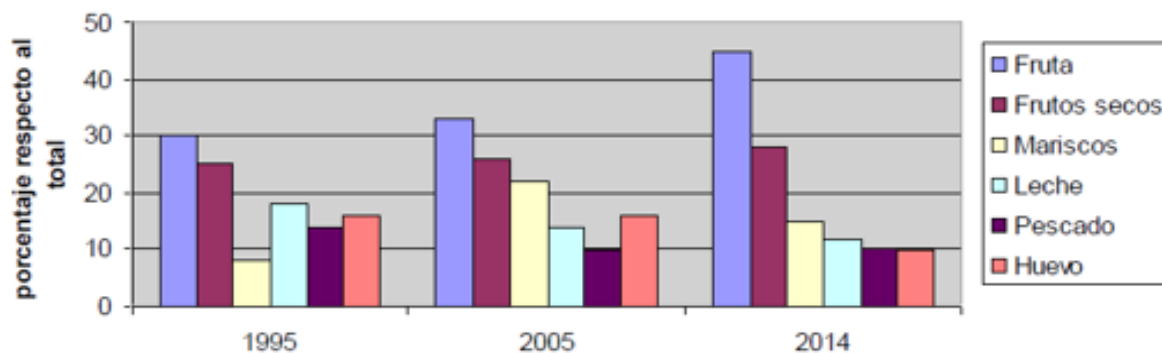


Figura 13. Evolución de los alimentos más frecuentemente implicados en las alergias alimentarias. (Zubeldia et al., 2012).

Un ejemplo de lo anterior se muestra en la figura 14. De todos los pacientes acudidos a consulta, la forma más notoria de presentación de alergia alimentaria se presentaba en la piel. Esto demuestra una vez más que la atopia es un signo de incidencia de alergia. Por otro lado, también se pone de manifiesto que la mayor forma o presentación clínica es debida a urticaria.

El síndrome de alergia oral es la segunda causa de consulta. Se da con frutas y verduras sobretodo. Al aumentar la alergia a la LTP (proteína presente en frutas y verduras principalmente), también se ha visto reflejado refiriéndonos al síndrome de alergia oral (SAO), ya que es la forma más común de representación de este tipo de dolencia.

En la figura 15 encontramos el mismo tipo de gráfica desglosada en los alimentos que producen cada una de las manifestaciones clínicas. Corroboramos que el SAO se da más en frutas que en cualquier otro alimento. Algo interesante es que la cutánea tiene el rango elevado en casi todos los alimentos alérgenos, no pasando en los demás de una manera tan abrupta. (De la Hoz, 2017), (Zubeldia et al., 2012), (Aznar & Martínez, 2003).

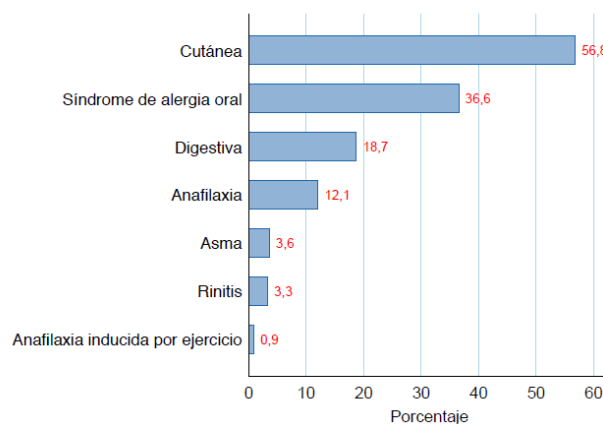


Figura 14. Forma clínica de presentación de la alergia alimentaria.

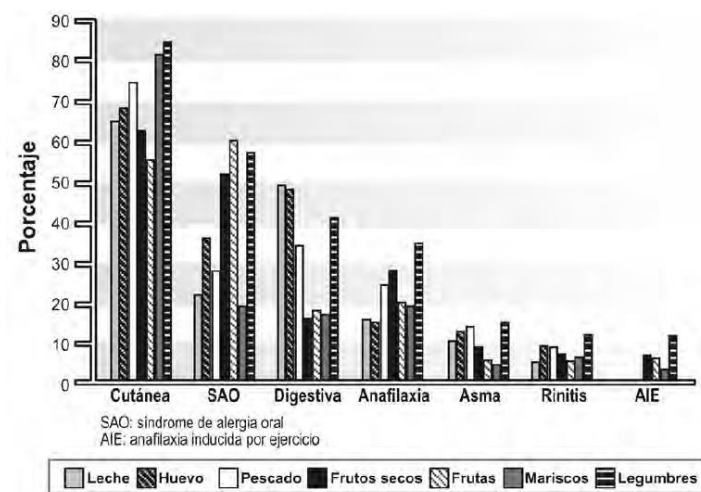


Figura 15. Desglose de la forma clínica de alergia por alimentos.

Una vez que el diagnóstico de alergia a un alimento ha sido realizado, el tratamiento a seguir se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Seguir una dieta de eliminación (método más efectivo).
2. Asegurar la colaboración del paciente y familiares en la extrusión de la dieta.
3. Evaluación clínica y/o pruebas complementarias (IgE específica/prick) cada 6-12 meses, según el alimento implicado, para decidir su posible reintroducción, la cual se indicará de modo individualizado. (Aznar & Martínez, 2003), (Turnbull et al., 2015).

Aparte de la dieta de eliminación, se barajan también otros tratamientos que pueden ayudar al paciente:

❖ **Antihistamínicos**

Inhiben los efectos de la histamina. Se emplean en el tratamiento sintomático, es decir, cuando se producen los síntomas de la alergia. Por tanto, no “curan” sino palian los síntomas.

❖ **Corticoides**

Se suelen tomar junto con antihistamínicos en una reacción alérgica. Se emplean, sobre todo, en reacciones con sintomatología en la piel, tales como eccemas o urticarias.

❖ **Adrenalina**

La adrenalina tiene varios efectos farmacológicos, caracterizada por la rapidez de su acción y su uso fácil e individual. Principalmente, tiene un efecto broncodilatador y otro sobre el aparato circulatorio. Su modo de actuar es producir constricción de vasos sanguíneos y elevación de la tensión arterial. Es la más eficaz para tratar la anafilaxia. Aunque puede administrarse de diferentes maneras, la más normal es sobre la cara externa del muslo. Si se utiliza un dispositivo de autoadministración se puede (y debe) llevarlo consigo. Hay dosis para niños y adultos. Tras su administración, pueden aparecer efectos secundarios como: taquicardia, hipertensión, vómitos, temblor, o dolor de cabeza. (Kobernick, Chambliss, & Burks, 2015)

❖ **Omalizumab**

El omalizumab es un anticuerpo contra la inmunoglobulina E, que al exponerse el sistema inmunitario a un alérgeno inhibe la respuesta. El mecanismo de acción consiste en impedir la unión de la IgE con el receptor, evitando la liberación de sustancias implicadas en los fenómenos inflamatorios y por ende del daño tisular. Actualmente el omalizumab se usa para el tratamiento de asma severa, pero se

espera que pronto pueda utilizarse en otras enfermedades alérgicas como la rinitis, la alergia alimentaria o incluso la dermatitis atópica

❖ **Inmunoterapia**

La IT se lleva a cabo administrando un extracto de una sustancia alergénica a un paciente sensibilizado. Tiene dos vías, la subcutánea (SC) o la sublingual (SL). El fin es conseguir poco a poco la tolerancia al alérgeno. Esta tolerancia se traslada a una disminución o incluso desaparición de los síntomas y conlleva una menor necesidad de otras sustancias como medicamentos, mejorando al paciente la calidad de vida. El paciente debe de saber que la IT es un tratamiento largo, de 3 a 5 años y que es personalizado, ya que la composición de la IT es específica para cada enfermo. Clasificación de la inmunoterapia según la vía de administración:

- Inmunoterapia subcutánea: Depende del tiempo que se tarda en llegar a la dosis de mantenimiento. Esta dosis se consigue administrando controladamente el alérgeno hasta cierta cantidad (en hospital) y esta será la que el paciente se administre por su propia cuenta (en casa). En base al tiempo que se tarde en alcanzar la dosis de mantenimiento se le denomina de una forma u otra:
 - 1. Convencionales (3-4 meses).
 - 2. Rápidas (Rush) (1-3 días).
 - 3. Agrupadas (Clúster) (2-4 semanas).
- Inmunoterapia sublingual: Consiste en la aplicación de comprimidos o gotas sublinguales que permanecerán en la boca el tiempo indicado por el especialista (suele ser dos minutos). (Figura 16).

Actualmente solo está en el mercado este tipo de tratamiento de alergia alimentaria para LTP melocotón. Las LTPs son proteínas de defensa de las plantas. Se crean para protegerse en situaciones de estrés (bacterias o patógenos, un medio salino o incluso el frío). Es por ese motivo que se sitúan en la parte más externa (hojas, cáscara) provocando que la piel de la fruta sea, por ejemplo, 7 veces más alérgica que la pulpa o interior. Uno de los problemas que suponen es su estabilidad y estructura compacta, por ello las LTP son

resistentes al calor o digestión (no pueden actuar las proteasas). La alergia a las LTP se da, sobre todo, aunque no exclusivamente, en la familia de las rosáceas (manzana, pera, ciruela, frambuesa, fresa, lechuga...).

El tratamiento con Pru p 3 o SLIT (inmunoterapia por vía sublingual) melocotón. (el alérgeno del melocotón) está hecho a base de LTP en cantidad variable según el paciente y su grado de alergenicidad. La duración es de 3 a 5 años y no se llega a la cura completa, sino que se induce tolerancia en muchos de los casos. (Kobernick et al., 2015), (Zubeldia et al., 2012),



Figura 16. Vacuna sublingual, puede ser administrada en forma líquida (gotas o aerosol) o en comprimidos. (Zubeldia et al., 2012)

- Inmunoterapia epicutánea: Se trata de una forma de tratamiento no invasivo. Consiste en poner un parche en cuya superficie se encuentra el alérgeno. Al ponerlo sobre nuestra piel, el parche libera pequeñas cantidades de éste y, con el tiempo, se inducirían los cambios deseados en el sistema inmunológico. Se ha conseguido hacer con el cacahuete, pero actualmente sigue en fase de investigación porque una de las principales reacciones que genera es la dermatitis en la zona de implantación.
- Inmunoterapia con alérgenos alimentarios modificados: A través de la biotecnología, se han modificado áreas de reconocimiento para que así el sistema inmunitario desarrolle la tolerancia. En este sentido, uno de los

estudios que más prometen es el FAST, en el que emplean una proteína modificada (recombinante) para el tratamiento de la alergia al pescado. (Scarpellini & Tack, 2012), (Kumar, Gupta, Das, & Dwivedi, 2013).

Conclusión

La alergia ha ocupado una gran parte de los estudios que se realizan en las últimas décadas. La importancia de encontrar métodos efectivos va unido al aumento de personas alérgicas. Aún con todos los estudios que se han hecho y los ensayos clínicos que se siguen haciendo hoy día, todavía hay preocupaciones y problemas no resueltos. Por ejemplo, la legislación vigente no incluye en los alérgenos algo tan básico como la fruta o la verdura (rosáceas, por ejemplo).

Los cambios de vida que hemos sufrido durante las últimas décadas han hecho que la prevalencia alérgica sea mayor. El hecho de tener que alimentar a un número de personas tan elevado lleva a modificar ciertos alimentos con el fin de aumentar su producción o volverlos resistentes a diferentes insectos. Estos cambios hacen que nuestro sistema inmunitario no los reconozca como indefensos. Otro aspecto importante está en la misma industria. Una persona alérgica, por ejemplo, a los frutos secos, puede tomar cualquier comida que no los incluya como ingrediente. El problema es que los que manipulan los alimentos en las industrias tienen varias líneas de procesamiento, de manera que, si una contiene un producto con frutos secos, aparecerá en los demás (que originalmente no los contiene) como trazas. Las trazas son, por tanto, una dificultad añadida para cualquier alérgico.

Definitivamente el mundo cambia, también lo vemos con el polen (otra forma alérgica igual que la alimentaria). El hecho de que llueva menos o el ciclo se traslade de tiempo (como tendencia al calor en diciembre o meses de primavera demasiado fríos) hace que las formas alérgicas normalmente primaverales tengan un contacto

más prolongado en el tiempo, con la consecuencia de que, a mayor exposición, mayor probabilidad de padecer alergia. Esto se verá más notable aún en pocos años, que se estima que solo en la provincia de Jaén, habrá casi el 50% más de personas con alergia estacional.

Referencias bibliográficas

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. (2003). Molecular biology of the cell. 4th edn. *Annals of Botany*, 91(3).
- Antonio A. Arribas Cachá (coordinador principal), José Luis Aréjula Torres, Ricardo Borrego de la Osa, María Domingo Blázquez, Maribel Morente Parra, Juana Robledo Martín, & José María Santamaría García. (2006). *Valoracion , Enfermera Estandarizada. Valoracion De Enfermeria*.
- Aznar, J. V. B., & Martínez, G. J. (2003). *Manual de alergia clínica*. Masson.
- Blyn, R. (2004). Book Reviews, 51(1998), 857–860.
- Camarero, Hoz, D. la, & Mesa. (2004). *Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación*, 153.
- Crotty, S., Johnston, R. J., & Schoenberger, S. P. (2010). *Differentiation*, 11(2), 114–120.
- De la Hoz, B. (2017). *Alergia a los alimentos. Alergológica 2015*.
- Dersch, P., & Isberg, R. R. (2000). An immunoglobulin superfamily-like domain unique to the *Yersinia pseudotuberculosis* invasin protein is required for stimulation of bacterial uptake via integrin receptors. *Infection and Immunity*, 68(5).
- Dinakar, C. (2012). Anaphylaxis in children: Current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*, 12(6), 641–649.
- Eigenmann, P. a, & Sampson, H. a. (1998). Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 9(4), 186–191
- Gao, Y., Xu, B., Zhang, P., He, Y., Liang, X., Liu, J., & Li, J. (2017). TNF- α Regulates Mast Cell Functions by Inhibiting Cell Degranulation. *Cellular Physiology and Biochemistry*.
- Hamers-Casterman, C., Atarhouch, T., Muyldermans, S., Robinson, G., Hammers, C., Songa, E. B., ... Hammers, R. (1993). Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature*, 363(6428), 446–448.
- Harleman, L., & Sie, A. (2015). History, blood tests or skin prick testing? Is it possible to predict the severity of allergic reactions in children with IgE-mediated food allergy? *Archives of Disease in Childhood*, 100(6), 594–598.
- Herold, K. C., Lancki, D. W., Dunn, D. E., Arai, K., & Fitch, F. W. (1986). Activation of lymphokine genes during stimulation of cloned T cells, 1533–1538.
- Hoge, C. W, Castro, Castro, C. A, Messer, S. C, McGurk, D. Cotting, D. I, Koffman,

- R. L. (2010). New england journal. *Perspective*, 363(1), 1–3.
- Inomata, N., Nagashima, M., Hakuta, A., & Aihara, M. (2015). Food allergy preceded by contact urticaria due to the same food: Involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergology International*, 64(1).
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, 16(4), 343–353.
- Jafilan, L., & James, C. (2015). Urticaria and Allergy-Mediated Conditions. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 42(4), 473–483.
- Janeway, C. A., & Sanz, E. (2003). *Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Masson.
- Johansson, S. G. O. (2014). The discovery of immunoglobulin e and its role in allergy. *Chemical Immunology and Allergy*, 100, 150–154.
- Joulia, R., Gaudenzio, N., Rodrigues, M., Lopez, J., Blanchard, N., Valitutti, S., & Espinosa, E. (2015). Mast cells form antibody-dependent degranulatory synapse for dedicated secretion and defence. *Nature Communications*, 6, 1–12.
- Karasuyama, H., & Yamanishi, Y. (2014). Basophils have emerged as a key player in immunity. *Current Opinion in Immunology*, 31(1), 1–7.
- Kobernick, A. K., Chambliss, J., & Burks, A. W. (2015). Pharmacologic options for the treatment and management of food allergy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(5), 623–633.
- Kumar, S., Gupta, K., Das, M., & Dwivedi, P. (2013). The Recent Advancements in The Therapeutics of Food Allergy. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 5.
- Larenas-Linnemann, D., Medina-Ávalos, M. A., Ortega-Martell, J. A., & Beirana-Palencia, A. M. (2014). Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria. *Revista Alergia México*, 61, 117–193.
- Lepski, S., & Brockmeyer, J. (2013). Impact of dietary factors and food processing on food allergy. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(1), 145–152.
- López, M. T. R., Grajales, P. J. P., & Guarín, C. J. M. (2009). *Inmunología. Una ciencia activa 2.a edición*. Editorial Universidad de Antioquia.
- Lorenz, A. R., Scheurer, S., & Vieths, S. (2015). Food allergens: Molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chemical Immunology and Allergy*, 101, 18–29.
- María, J., & Rivera, O. (2006). IgE : aproximación histórica, 3–5.
- Martínez, R., Talamantes, S., Zaragoza, V., & Olaya, V. (2012). Prick-test en el diagnóstico de alergia cutánea. *Enf Dermatol*, (17), 23–33.

- Molina-sáenz, M. M., Villa-arango, A. M., & Cardona, R. (2004). . Recientemente esta terminología ha sido actualizada y revisada por la Organización Mundial de Alergia en la publicación "A revised Nomenclature for Allergy for Global Use." *Revista Alergia de Mexico*, 64(1), 52–65.
- Moneret-Vautrin, D. A. (2014). Basophil responses to peanut allergens. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(12), 1701.
- Nullens, S., Sabato, V., Faber, M., Leysen, J., Bridts, C. H., De Clerck, L. S., ... Ebo, D. G. (2013). Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: Insights by flow cytometry. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*, 84 B(3), 173–178.
- Ocáriz, M. L. B. O. De, Rica, V. D. B., Sánchez, S. O., & Ortuño, J. M. Z. (1997). Alergia a alimentos, 7(59), 2730–2737.
- Parham, P. (2006). *Inmunología*. Editorial Médica Panamericana S.A.
- Pramil, A., & Rancé, F. (2011). Intérêt des prick-tests aux hydrolysats dans l'allergie IgE-dépendante aux protéines du lait de vache de l'enfant. *Revue Francaise d'Allergologie*, 51(6), 531–534.
- Rodríguez-Serna, M., de la Cuadra Oyanguren, J., & Conde Salazar, L. (2004). La técnica del prick test en la consulta de dermatología. *Piel*, 19(5), 276–280.
- Roitt, I. M., & Delves, P. J. (2003). *Inmunología: fundamentos*. Editorial Médica Panamericana.
- Saini, S. S. (2014). Chronic Spontaneous Urticaria. Etiology and Pathogenesis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 34(1), 33–52.
- Saito, H., Ishizaka, T., & Ishizaka, K. (2013). Mast Cells and IgE: From History to Today. *Allergology International*, 62(1), 3–12.
- Salvilla, S. A., Dubois, A. E. J., Flokstra-de Blok, B. M. J., Panesar, S. S., Worth, A., Patel, S., ... Sheikh, A. (2014). Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 69(7), 834–844.
- Sampson, H. A., Gerth Van Wijk, R., Bindslev-Jensen, C., Sicherer, S., Teuber, S. S., Burks, A. W., ... Chinchilli, V. M. (2012). Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(6), 1260–1274.
- Sastre, I., Rodríguez-Perez, R., García, F., Juste, S., Moneo, I., & Caballero, M. L. (2013). Occupational allergic rhinoconjunctivitis and bronchial asthma induced by goat cheese. *Occupational and Environmental Medicine*, 70(2), 141–142.
- Savage, J. H., Matsui, E. C., Skripak, J. M., & Wood, R. A. (2007). The natural history of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6), 1413–1417.

- Scarpellini, E., & Tack, J. (2012). Food allergy: From diagnosis to treatment. *Digestive Diseases*, 30(2), 224–231.
- Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2007). Peanut allergy: Emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(3), 491–503.
- Sicherer, S. H., & York, N. (2011). Current perspectives Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 594–602.
- Siles, R. I., & Hsieh, F. H. (2011). Allergy blood testing: A practical guide for clinicians. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78(9), 585–592.
- Silverstein, A. M. (2003). Cellular versus humoral immunology: A century-long dispute. *Nature Immunology*, 4(5), 425–428.
- Silverstein, A. M. (2004). Labeled antigens and antibodies: The evolution of magic markers and magic bullets. *Nature Immunology*, 5(12), 1211–1217.
- Skripak, J. M., Matsui, E. C., Mudd, K., & Wood, R. A. (2007). The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(5), 1172–1177.
- Syrigou, E., Angelakopoulou, A., Zande, M., Panagiotou, I., Roma, E., & Pitsios, C. (2015). Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(4), 323–329.
- Tobergte, D. R., & Curtis, S. (2013). Cambio El Titulo. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Tosato, F., Bernardi, D., Sanzari, M. C., Pantano, G., & Plebani, M. (2013). Biological variability of lymphocyte subsets of human adults' blood. *Clinica Chimica Acta*, 424, 159–163.
- 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.
- Umasunthar, T., Hodes, M., Turner, P. J., Gore, C., Habibi, P., Warner, J. O., ... Fleming, W. (2013). Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy : a systematic review and meta-analysis Experimental Allergy. *Clinical and Experimental Allergy*, 43, 1333–1341.
- Vega, W. S. de la V. & E. S. de la. (2007). De la Alergia Clínica a la Alergia Molecular : Concisa historia de cien años From Clinical Allergy to Molecular Allergy : A brief history of a hundred years, 91–106.
- Vennera, C. (2012). Inmunología, 1(4), 119–126.

- Verstegen, R. H. J., Kusters, M. A. A., Gemen, E. F. A., & De Vries, E. (2010). Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatric Research*, 67(5), 563–569.
- Werfel, T. (2016). Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 59(6), 737–744.
- Yatim, K. M., & Lakkis, F. G. (2015). A brief journey through the immune system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), 1274–1281.
- Zubeldia, J., Baeza, M., Jáuregui, I., & Senent, C. (2012). Libro De Las Enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA.