

Alergia a frutos secos. Alergia a legumbres y frutas. Alergia a pescados y mariscos

Jaime Lozano Blasco⁽¹⁾, Sergio José Quevedo Teruel⁽²⁾, Mónica Piquer Gibert⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Inmunoalergia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

⁽²⁾Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

Lozano Blasco J, Quevedo Teruel SJ, Piquer Gibert M. Alergia a frutos secos. Alergia a legumbres y frutas. Alergia a pescados y mariscos. *Protoc diagn ter pediátr.* 2019;2:237-58.



RESUMEN

La alergia a frutos secos es frecuente, en los primeros años de vida constituye la tercera causa de alergia alimentaria. Su frecuencia varía en función de la edad y de la región geográfica, y también varía el tipo de fruto seco implicado, en España son la nuez y la avellana los principales implicados. En la alergia a legumbres, la lenteja es la principal responsable, presentando reactividad cruzada con otras legumbres. La alergia a frutas representa la causa más frecuente de alergia alimentaria de forma global, con un importante incremento de incidencia con la edad; la fruta más implicada es el melocotón. La alergia a pescados y mariscos es de las seis más frecuentes en la población pediátrica.

Los síntomas varían desde el síndrome de alergia oral a la anafilaxia. Pescados y mariscos forman parte de los grupos de alimentos que provocan reacción anafiláctica con mayor frecuencia.

En el diagnóstico es fundamental la anamnesis, que se complementara con pruebas cutáneas o determinación de IgE específica (a extracto completo \pm componentes). El patrón oro en el diagnóstico será la prueba de exposición controlada, aunque en muchas situaciones no será necesario realizarla. El tratamiento consistirá en la dieta de exclusión, junto a un plan de acción por escrito de la forma de actuación en caso de reacción o contacto accidental. La inmunoterapia específica a alimentos ofrece resultados prometedores.

Palabras claves: Alergia alimentaria; Pediatría; frutos secos; cacahuete; frutos de cascara; semillas; legumbres; frutas; melocotón; pescados; mariscos; anafilaxia.

Allergy to nuts. Allergy to vegetables and fruits. Allergy to fish and seafood

ABSTRACT

Nut allergy is frequent, being the third cause of food allergy in the first years of life. Its frequency varies depending on the age and geographical region, the type of dry fruits involved also varies, being in Spain the walnut and hazelnut the main ones involved. In the allergy to legumes, the lentil is the main responsible, presenting cross reactivity with other legumes. The allergy to fruits represents the most frequent cause of food allergy globally, with a significant increase in incidence with age, the most involved fruit is peach. The allergy to fish and seafood is the 6 most frequent in the pediatric population.

Symptoms vary from oral allergy syndrome to anaphylaxis. Fish and seafood are part of the food groups that cause anaphylactic reaction more frequently.

In the diagnosis, the anamnesis is essential, which is complemented with skin tests or specific IgE determination (to complete extract \pm components). The Gold Standard in the diagnosis will be the controlled exposure test, although in many situations it will not be necessary to perform it. The treatment will consist of the exclusion diet, together with a written action plan of the form of action in case of reaction or accidental contact. Food-specific immunotherapy offers promising results.

Key words: food allergy; pediatrics; nuts; peanut; treenuts; seeds; legumes; fruits; peach; fish; shellfish; anaphylaxis.

1. ALERGIA A FRUTOS SECOS

1.1. Introducción

Bajo el término frutos secos se engloba diversos alimentos vegetales de distintas familias botánicas cuya composición natural (sin manipulación humana) tiene menos de un 50% de agua. A pesar de no tener relación taxonómica, puede existir reactividad cruzada entre ellos, por lo que habitualmente su estudio se engloba dentro del apartado alergia a frutos secos.

Cuando se habla de alergia a frutos secos, es importante concretar a que alimentos nos re-

ferimos; en este caso incluiremos el cacahuete, frutos de cascara y semillas (**Tabla 1**).

Los frutos secos son ampliamente utilizados en nuestra área geográfica y se pueden consumir como tal, pero también están presentes en múltiples productos y preparaciones (cremas, leches vegetales, salsas, chocolates y otros dulces...), además en muchos casos aparece como alimento oculto, utilizándose como saborizante o texturizante.

1.2. Prevalencia

La prevalencia de la alergia a frutos secos varía con la edad y también según las distintas zo-

Tabla 1. Principales frutos secos y su relación taxonómica

Clase	Magnoliopsida												Pinopsida		
Orden	Fabales			Fagales			Sapindales		Rosales	Proteales	Ericales	Lamiales	Asterales	Cucurbitales	Pinales
Familia	Babaceae		Juglandaceae		Betulaceae	Fagaceae	Anacardiaceae		Rosaceae	Proteaceae	Lecythidaceae	Pedaliaceae	Asteraceae	Cucurbitaceae	Pinaceae
Género	Arachis	Juglans	Caray	Corylus	Castañea	Anacardium	Pistacia	Prunus	Macadamia	Bertholletia	Sesamun	Helianthus	Cucurbita	Pinus	
Fruto seco	Cacahuete	Nuez	Nuez pecan	Avellana	Castaña	Anacardo	Pistacho	Almendra	Macadamia	Nuez de Brasil	Sésamo	Pipa de girasol	Piña de calabaza	Piñón	

nas geográficas. La variabilidad geográfica se debe principalmente a los distintos hábitos de consumo y a la exposición a distintos pólenes que pueden provocar mecanismos de sensibilización y reactividad cruzada¹.

De forma general, la prevalencia estimada varía entre el 0,05 y el 4,9% de la población, dependiendo de la zona geográfica, los métodos diagnósticos utilizados y los frutos secos que incluyamos. Datos de Alergológica 2015² (encuesta realizada a alergólogos españoles sobre los pacientes atendidos en consultas) muestran que el 11,4% de los pacientes que acudieron a la consulta de Alergología presentaban alergia alimentaria, de estos la segunda causa fueron los frutos secos (28,4%). De los pacientes alérgicos a frutos secos el 72,6% era mayor de 15 años, el 14,8% tenía entre 6 y 15 años y el 12,6% entre 3 y 5 años. Hay que tener en cuenta que la edad media de la población era de 25,4 ± 17,8 años (mediana: 33 años), y solo el 17% tenía menos de 15 años.

Respecto a qué frutos secos son más frecuentes como causa de la alergia alimentaria, ya hemos comentado que varía según la región geográfica. En una revisión sistemática³ que incluía varios estudios de alergia a frutos secos (nuez, almendra, pistacho, anacardo, nuez de pecan, nuez de Brasil, avellana, y nuez de macadamia) se observa que mientras que, en Europa,

la avellana es el fruto seco que provoca más alergia, en EE. UU. es más frecuente la nuez y el anacardo, mientras que en Reino Unido lo son la nuez, la nuez de Brasil y la almendra. En esta revisión no incluye estudios sobre cacahuete (mucho más frecuente en países anglosajones), ni datos de España.

1.3. Factores de riesgo

El estudio de los factores de riesgo para desarrollar una alergia a los frutos secos está ampliamente estudiado en algunos de ellos, como el cacahuete. Para el resto, en muchas ocasiones solo podemos extrapolar los conocimientos adquiridos con el cacahuete.

En relación con el cacahuete, se ha visto que la historia personal o familiar de atopia es un factor de riesgo importante, especialmente en los casos de dermatitis atópica grave o en pacientes con alergia al huevo¹. El tiempo de la primera exposición a un alimento también puede aumentar o disminuir la probabilidad de desarrollar alergia. La alergia al cacahuete se ha visto más frecuentemente en países en lo que la introducción de este se retrasaba. Una de las principales conclusiones del estudio Learning Early about Peanut Allergy (LEAP)^{4,5} indica que, en pacientes de alto riesgo, la introducción precoz de cacahuete disminuiría el riesgo de desarrollar alergia a dicho alimento. Estaría por

confirmar si estas conclusiones son extensibles a otro tipo de pacientes y a otros alimentos (incluidos otros frutos secos), e identificar el periodo ventana en el cual sería conveniente introducirlos para disminuir la probabilidad de desarrollar alergia.

También la forma de preparar los frutos secos, especialmente durante las primeras exposiciones, pueden aumentar la probabilidad de presentar alergia, de forma que en las regiones en las que se consume cacahuete cocido o frito es menor la prevalencia que en aquellos en los que se consume tostado.

Otro de los puntos que ha generado debate es si el consumo materno durante el embarazo y la lactancia pueden aumentar el riesgo de alergia a frutos secos. Existen datos controvertidos, un modelo murino demostró que la ingesta de dosis bajas de cacahuete durante el embarazo y la lactancia podían proteger del desarrollo posterior de alergia⁶. Otras hipótesis añaden que la sensibilización en el niño puede ocurrir vía cutánea, y los niveles de consumo de cacahuete en la madre se relacionan directamente con los niveles de alérgeno de cacahuete en el ambiente¹.

1.4. Clínica

La gran mayoría de las reacciones alergias a frutos secos son por mecanismos IgE mediados. La clínica de alergia a estos alimentos es la habitual de la alergia alimentaria y puede variar desde síntomas leves y aislados en orofaringe hasta reacciones anafilácticas potencialmente mortales. En un porcentaje importante de niños las reacciones pueden aparecer con la primera ingesta del fruto seco, debido a sensibilizaciones por otras vías¹.

El tipo de síntomas variará según la sensibilización y el tipo de contacto. La ingesta de grandes cantidades suele provocar reacciones más graves. Si el fruto seco está mezclado con otros alimentos, pueden enmascarse los síntomas orales y provocar directamente síntomas sistémicos. El contacto cutáneo suele provocar reacciones más leves, que suelen localizarse en la zona de contacto, es poco frecuente que se provoquen reacciones sistémicas, aunque en ocasiones el frotado de ojos de forma inadvertida puede provocar clínica conjuntival. En personas muy sensibles, el contacto inhalado puede provocar síntomas (especialmente respiratorios), la inhalación puede deberse al polvo que pueden dejar los frutos secos o por los vapores de cocina. Reacciones a través del contacto interpersonal (contacto con saliva de otras personas, a través de besos, compartir utensilios de comida...) están descritas, aunque es menos frecuente.

1.4.1. Anafilaxia por frutos secos

Los frutos secos son una causa frecuente de reacciones sistémicas y anafilaxia, tanto en la población pediátrica como en población general. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con asma, estando relacionada la gravedad del asma con la gravedad de la reacción. El hecho de haber sufrido una anafilaxia previa, o reacciones con trazas de frutos secos, también aumenta la probabilidad de sufrir una anafilaxia.

Como hemos comentado, la mayoría de los estudios hacen referencia al cacahuete. No está claro que frutos secos tienen mayor probabilidad de provocar reacciones más graves. Una serie pediátrica⁶ compara el tipo de reacciones que provocan anacardo y cacahuete

demostrando que el anacardo provoca reacciones graves con mayor frecuencia que el cacahuete. Otro estudio realizado en población pediátrica y adulta en Brasil confirma mayor probabilidad de broncoespasmos con nuez de Brasil (60%) y avellana (51%) respecto a cacahuete (24%).

Aunque con menos frecuencia que en el paciente adulto, los cofactores (ayuno, ejercicio, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], menstruación) pueden jugar un papel importante en el desarrollo de reacciones sistémicas.

1.4.2. Alergia a otros frutos secos

Aunque en ocasiones tenemos pacientes con alergias específicas a un único fruto seco, es frecuente el presentar alergia a más de uno⁷. En ocasiones se deberá a reactividad cruzada por proteínas homologas, y en otras ocasiones se deberá a procesos independientes.

En los niños pequeños es más frecuente la alergia a un único fruto seco (tasas de 2% de alergia múltiple en niños de hasta 2 años), mientras que a medida que crecemos es más frecuente que aumente el número de frutos secos implicados (tasas de hasta el 47% a los 14 años).

Entre los frutos secos más cercanos taxonómicamente, la probabilidad de tener reactividad cruzada es mayor, esto es así dentro las familias de las *Anacardiaceae*, entre los que se encuentran el pistacho y el anacardo⁸. Existen datos en niños (edad mediana 11 años) alérgicos a anacardo que muestran una sensibilización a pistacho de hasta el 98%, sin embargo, solo el 34% tendrían una reactividad clínica. Algo similar ocurre con los frutos secos de la familia *Jugladiaceae* (nuez de nogal y nuez de pecan).

1.4.3. Alergia a otros alimentos

El cacahuete puede presentar reactividad cruzada con otras leguminosas, los datos son variables en las distintas zonas geográficas. En países como EE. UU., donde el consumo de legumbres es bajo, la reactividad cruzada en alérgicos al cacahuete sería inferior al 5% y a expensas principalmente de la soja. En áreas mediterráneas, donde el consumo de legumbres es más frecuente, la probabilidad aumentaría hasta el 17% y a expensas de las legumbres más consumidas en estas regiones (lentejas, guisantes, garbanzos y judía blanca).

En función del perfil de sensibilización (pacientes sensibilizados a expensas de LTP, PR-10 o profilinas) puede presentarse reactividad cruzada con frutas u otros vegetales⁹.

1.4.4. Patrones clínicos de alergia a frutos secos

- Sensibilización: producción de IgE sin manifestaciones clínicas.
- Alergia primaria: síntomas debidos a una sensibilización primaria a alérgenos de un alimento.
- Alergia secundaria: síntomas secundarios a sensibilización a proteínas homologas entre alimentos distintos.
- Síndrome polen-frutas/síndrome de alergia oral: un tipo concreto de alergia secundaria. La sensibilización primaria es a pólenes. Se reacciona a proteínas homologas entre pólenes y frutos secos o frutas. Generalmente provoca síntomas periorales.

1.4.5. Evolución clínica en la alergia a frutos secos

El desarrollo de tolerancia con los años es menos común que en otros alimentos como la leche y el huevo. Está menos estudiado, por lo que existen pocos datos que confirmen qué porcentaje de pacientes pueden desarrollar tolerancia, así como que marcadores predictivos de tolerancia utilizar^{7,10,11}.

Existen datos en la literatura científica que indican que entre un 15 y un 20% de los pacientes pueden desarrollar tolerancia. Esto es más frecuente cuando más pequeño sea el paciente en el momento de la primera reacción, y suele ser más probable a los 6 años que a los 10 años. El hecho de que el estudio alergológico disminuya con los años también puede orientar a una posible resolución. Los valores bajos de pruebas cutáneas o IgE al diagnóstico pueden indicar un posible desarrollo de tolerancia con los años, de esta forma, para el caso concreto del cacahuete, niveles de IgE específica al año de edad superiores a 5 Ku/l hacen poco probable el desarrollo de tolerancia a los 4 años. Ser alérgico a más de dos frutos secos de distintas familias hace menos probable el desarrollo de tolerancia. De igual forma, el hecho de tener una alergia a frutos secos secundaria a una alergia a pólenes hace menos probable la resolución. Existen pocos datos sobre el papel que puede jugar la vía de sensibilización o el perfil molecular de sensibilización en el desarrollo de tolerancia posterior, así como el de las distintas cosensibilizaciones que existan.

1.4.6. Alergia no-IgE mediada

La alergia a cacahuete se ha relacionado con dermatitis atópica grave de inicio más tem-

prano; en algunos pacientes la ingesta de cacahuete puede provocar exacerbaciones de la dermatitis atópica. La alergia a cacahuete también se ha podido relacionar con algunas gastropatías como la esofagitis eosinofílica¹. En estos casos la retirada de los alimentos implicados puede conducir a una mejora tanto clínica como histológica.

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia a frutos secos puede ser complejo, e ira encaminado a identificar el/los frutos secos responsables de reacción clínica.

La combinación de una buena anamnesis, y la combinación de pruebas *in vivo* e *in vitro* nos dará una aproximación diagnóstica¹². Como en el resto de diagnóstico en alergia alimentaria, el *gold standard* es la prueba de exposición controlada doble ciego con placebo. Es importante realizar un diagnóstico de precisión para evitar dietas innecesarias de algunos frutos secos comunes en nuestra dieta.

1.5.1. Anamnesis en alergia a frutos secos

Una buena historia clínica es clave en el diagnóstico de alergia a frutos secos. Será importante identificar los frutos secos responsables o sospechosos de la reacción; en ocasiones puede resultar difícil, dado que la reacción no se presenta tras la ingesta de un fruto seco concreto como tal, sino que se presenta tras contacto con un producto que contiene frutos secos en su elaboración. Hay que tener en cuenta que los frutos secos actúan como alérgeno oculto en muchas ocasiones. Tampoco es infrecuente que exista el antecedente de haber comido una mezcla de frutos secos.

En caso de varias reacciones, habrá que investigar sobre todas ellas. También habrá que recoger datos sobre la presencia de cofactores que podrían afectar a la posible tolerancia de forma ocasional.

Es importante también investigar sobre la tolerancia previa y posterior a los distintos frutos secos, tanto los sospechosos de haber sido responsables de la reacción alérgica como el resto. Es recomendable preguntar uno por uno por los principales frutos secos consumidos en nuestra zona geográfica para intentar conseguir el máximo de información de la entrevista clínica.

Por último, será importante recoger los antecedentes personales del paciente, especialmente los relacionados con patología alérgica, tanto a otros alimentos (especial importancia la posible alergia a legumbres, frutas u otros vegetales), como respiratoria (investigar sobre la presencia de asma o alergia a pólenes).

1.5.2. Pruebas in vivo: pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas (PC) deben realizarse con extractos estandarizados, en algunos casos la realización directa mediante *prick-to-prick* con el fruto seco implicado puede ser de utilidad. La realización de pruebas cutáneas, así como del resto de estudios alergológicos siempre debe estar orientada por la historia clínica.

La rentabilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas variará en función del fruto seco, del extracto utilizado y de la población. Se han intentado proponer puntos de corte para distinguir entre alérgicos y tolerantes, especialmente para el cacahuete. En este caso el punto de corte de PC ≥ 3 mm puede ser útil siempre que se aplique a pacientes con una clínica típica de

alergia a cacahuete. Para intentar mejorar la rentabilidad diagnóstica, se ha elevado el valor de las PC ≥ 8 mm que proporcionaría un valor predictivo positivo superior al 95%, con una alta especificidad y una baja sensibilidad.

1.5.3. Pruebas in vitro: IgE específicas a extracto completo

La determinación de IgE específica frente al extracto completo de los distintos frutos secos determina IgE frente a distintas proteínas que contiene el fruto seco, tanto las que indican una sensibilización verdadera como las responsables de la reactividad cruzada.

Como con las pruebas cutáneas, se han intentado establecer puntos de corte y, como en las pruebas cutáneas, habrá que tener en cuenta los distintos frutos secos y las poblaciones donde se ha realizado el estudio. Para el cacahuete el punto de corte de 0,35 Ku/l se ha visto que, aunque tiene una alta sensibilidad, tiene una baja especificidad y valor predictivo positivo por lo que, de forma aislada, no es suficiente para establecer un diagnóstico. Un punto de corte de 15 Ku/l sería por el contrario muy específico y tendría un alto valor predictivo.

Los valores para algunos otros frutos secos también se han estudiado. Para la nuez, existen estudios que establecen el punto de corte en $\geq 18,5$ Ku/l, lo que tendría un alto valor predictivo positivo (99%) y una alta especificidad, a expensas de una sensibilidad muy baja. Como hemos comentado, a la hora de interpretar los puntos de corte hay que tener en cuenta la población de donde se han extraído los valores (tanto en edad, como desde un punto de vista geográfico), por ejemplo, para la avellana existen datos de que niveles ≥ 15 Ku/l tienen un

valor predictivo positivo del 57%, otros estudios han estimado que valores $\geq 0,7$ Ku/l tendrían un valor predictivo positivo del 92%, aun con baja especificidad y sensibilidad. Esta amplia variabilidad se explica por las distintas poblaciones donde se han realizado los estudios lo que evidencia la importancia de tener en cuenta las características del paciente al que realizamos el estudio.

1.5.4. Pruebas in vitro: IgE específica a alérgeno. Diagnóstico por componentes

En los últimos años ha aumentado el conocimiento sobre las distintas proteínas alergénicas responsables de la alergia a los frutos secos. Paralelamente se ha desarrollado extractos (nativos o recombinantes) que permiten la determinación de IgE específica frente a algunos de estos componentes, lo que ha aumentado la precisión y la información disponible.

Como en el caso de la alergia a vegetales, las mayoría de alérgenos pertenecen a distintas familias de proteínas (superfamilia de las cupinas y de las prolaminas), así como a otras proteínas que, como veremos pueden tener interés, en la alergia a frutos secos. No todos los alérgenos se han descrito para todos los frutos secos, y no todos los alérgenos están disponibles para su determinación.

- **Proteínas de almacenamiento:** son proteínas altamente estables, por lo que su sensibilización es un marcador de riesgo para realizar reacciones sistémicas. A diferencia de otros grupos de alérgenos, la sensibilización a proteínas de almacenamiento no está relacionada con la alergia a pólenes. Existe reactividad cruzada entre proteínas de almacenamiento de la misma familia entre

los distintos frutos secos, este ocurre con más frecuencia cuanto más emparentados están botánicamente.

- **LTP's:** proteína especialmente importante en el área mediterránea. En muchos casos se debe a una sensibilización secundaria o reactividad cruzada por alergia a otros alimentos vegetales (melocotón) o por una alergia a pólenes. Existe una importante homología entre las distintas LTP por lo que se considera un panalérgeno. La clínica es variable y puede ir desde clínica de alergia a oral a clínica sistémica. Si el sensibilizador primario es un polen suele aparecer clínica más grave, estar sensibilizado a múltiples LTP's también aumenta la posibilidad de reacción grave, así como la presencia de cofactores (ejercicio, ayuno).
- **PR-10/homólogos Bet v 1:** proteínas lábiles y acuosas que se desnaturalizan con el calor o la digestión. Tienen una homología variable (38-88%) y generalmente reflejan una reactividad cruzada por alérgenos de polen (responsable del síndrome polen-frutas) provocando síndrome de alergia oral. Aunque habitualmente provoca sintomatología local pueden provocar reacciones sistémicas en pacientes que reconozcan muchas PR-10 de distintas familias, también en función de algunos cofactores, o en función de la estabilidad de la proteína (Cor a 1 es más estable que otras proteínas de la misma familia).
- **Profilinas:** proteínas con una alta homología (>75%) entre las distintas especies. Generalmente también secundarias a una alergia a pólenes. Al igual que las PR-10, son lábiles y se desnaturalizan con la digestión, por lo que no suelen causar síntomas sistémicos ni

graves. A pesar de esto, en pacientes sensibilizados a pólenes en épocas de polinización con recuento alto de pólenes se han descrito reacciones sistémicas. La presencia de cofactores, así como la ingesta de cantidades importantes, también aumenta la probabilidad de reacciones sistémicas.

No se han descrito todos los alérgenos de todos los frutos secos y de los descritos no todos están disponibles para su determinación de forma comercial. El cacahuete es del que más información disponemos, aunque progresivamente se van describiendo nuevos alérgenos, y poco a poco hay disponibles nuevas determinaciones.

1.5.5. Prueba de exposición controlada

En ocasiones el diagnóstico definitivo vendrá dado por la prueba de exposición controlada al fruto seco sospechoso. Aunque se considera el patrón oro en alergia alimentaria, en general se realizará si existiera discordancia entre la clínica y el resultado de las exploraciones complementarias.

Dado que existe un porcentaje de pacientes con alergia a frutos secos que debuta en la infancia que desarrollan tolerancia, podría estar indicado realizar una prueba de exposición controlada si con los años el estudio alérgico disminuye.

1.6. Tratamiento

1.6.1. Tratamiento estándar

El tratamiento estándar de la alergia a frutos secos es el mismo que en el resto de alergia alimentos. Este incluye dieta de evitación de

los alimentos responsables de la alergia, así como de productos que los contengan junto a un plan de acción en caso de reacción que incluirá la medicación de rescate necesaria en caso de contacto accidental.

Dieta: la dieta incluirá la exclusión de aquellos frutos secos en los que se ha constatado una alergia, o aquellos en los que existe una alta probabilidad mientras no se descarte mediante prueba de exposición controlada. Se recomienda mantener en la dieta los frutos secos que el paciente tolera.

Respecto a los frutos secos que el paciente nunca ha probado, de forma general si el estudio alergológico es negativo, los podrá introducir. En caso de estudio alergológico positivo, tendrá en cuenta los niveles de IgE específica, el valor de las pruebas cutáneas y el estudio por componentes para valorar la introducción mediante pruebas de exposición controlada, siempre valorando riesgo/beneficio y consensuado con las familias y en función de la edad del paciente.

Respecto a la posibilidad de incluir trazas de frutos secos en la dieta, hay que tener claro que no existe una dosis mínima segura por debajo de la cual no aparezcan reacciones. Las dosis umbrales varían entre pacientes y pueden variar dentro del mismo paciente con el tiempo o por la presencia de cofactores. Por tanto, se recomienda individualizar en función de los antecedentes de reacción con trazas o tolerancia anterior a trazas, en función del diagnóstico molecular (se podrían permitir si está sensibilizado a PR-10 o profilina), o en función de si existen factores de riesgo de reacción grave. También habrá que tener en cuenta la capacidad de reacción de los cuidadores en caso

de reacción o el tiempo de acceso a un centro sanitario. Por tanto, habrá que discutir estas posibilidades con el paciente y sus cuidadores para valorar la posibilidad o no de permitir trazas en la dieta.

Medicación de rescate: el paciente debe disponer de un plan de acción por escrito, en el que conste qué alimentos debe evitar y la medicación en caso de contacto accidental o de reacción. Se debe explicar, repasar y actualizar en cada visita. La información se tendrá que hacer extensible a otros cuidadores. La medicación general incluirá antihistamínicos y broncodilatadores en caso de que el paciente padezca asma, o haya presentado previamente broncoespasmo durante una reacción alérgica. La prescripción de autoinyectores de adrenalina variará en función de las características del paciente según las recomendaciones de las principales guías (*Guía MAPy Guía Galaxia*)^{13,14}, será indicación absoluta el haber sufrido previamente una anafilaxia desencadenada por alimentos, o la coexistencia de asma. La alergia a frutos secos es una indicación relativa de por sí, por lo que si se cumple otra indicación relativa también estaría indicada la prescripción (reacción previa con trazas, adolescencia o domicilio alejado de centro médico).

1.6.2. Otros tratamientos

Dada la poca tendencia a la resolución espontánea y el impacto en la calidad de vida que tiene la alergia a frutos secos en los últimos años, se ha avanzado en la investigación para desarrollar otras opciones terapéuticas. Estos nuevos tratamientos en investigación pretenden modificar la evolución mediante una inmunomodulación que permite aumentar el umbral de tolerancia y de esta forma aumen-

tar la seguridad ante la posibilidad de contacto accidental.

La mayoría de los estudios de inmunoterapia con frutos secos se ha realizado con cacahuete, aunque existen otros que también se han estudiado, como la avellana, la nuez, el anacardo...

Se han utilizado distintas rutas de administración (oral, sublingual, epicutánea y subcutánea), aunque la vía sublingual y la epicutánea se han visto más seguras, la vía oral parece ser por el momento la más eficaz. De hecho, existen resultados prometedores en la inmunoterapia oral a cacahuete¹⁵.

Son necesarios más estudios para evaluar el papel que puede tener en el futuro el uso de la inmunoterapia a frutos secos.

2. ALERGIA A LEGUMBRES Y FRUTAS

2.1. Alergia a legumbres

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas que pertenecen al orden Fabales. Su principal característica distintiva es su fruto (legumbre, semillas contenidas en vainas). Este orden botánico está formado por tres familias: Mimosaceae, Caesalpiaceae y Papilionaceae o Fabaceae. La familia Papilionaceae incluye las especies alérgicas más importantes: *Lens culinaris* (lenteja), *Cicer arietinum* (garbanzo), *Pisum sativum* (guisante), *Arachis hypogea* (cacahuete), *Phaseolus vulgaris* (judía) y *Glycine max* (soja)¹.

El consumo de leguminosas en España se estima en 4,8 kg por persona y por año: 1,8 kg corresponde a garbanzos, 1,6 kg corresponde

a judías y 1,4 kg a lentejas² y parecen jugar un papel importante en el aumento de alergias alimentarias, debido a su alto contenido en proteínas, acompañado de cantidades variables de lípidos y vitaminas³.

En la literatura médica hay numerosas descripciones de reacciones adversas después de ingestión de leguminosas tanto crudas como cocidas: los síntomas orofaríngeos y la urticaria aguda son los más frecuentes, pero hay descritos también episodios de anafilaxia, existiendo casos de reacciones alérgicas inducidas por la inhalación de vapores de la cocina³.

Las lentejas parecen ser las más frecuentemente implicadas en reacciones alérgicas en la edad pediátrica en nuestro país².

Algunas leguminosas pueden ser más alergénicas o tener mayor reactividad cruzada, por ejemplo, el guisante verde, el garbanzo y la lenteja; es poco frecuente la alergia a la judía verde. Los niños con alergia a las lentejas frecuentemente reaccionan a otras legumbres. En una serie, 35 de los 43 niños con alergia a la lenteja también reaccionaron al menos a otra leguminosa, con mayor frecuencia garbanzo (n = 8), guisante (n = 6) o ambos (n = 23)².

La soja se consume cada vez más en los países occidentales, debido a sus excelentes propiedades nutritivas. Se usa además para hacer leches especiales para bebés con alergia a proteínas de vacuno. Es poco frecuente que produzca alergias inmunoglobulina E (IgE) mediadas. Además, es un alimento muy sensible al calor, por lo que son numerosos los niños que toleran la soja a pesar de estar sensibilizados (presencia de IgE frente a la soja), tal y como ocurre con el maíz.

La alergia alimentaria o sensibilización a las proteínas de soja se describe principalmente en niños pequeños con dermatitis atópica, que a menudo superan su alergia a la soja después de 1 a 2 años de eliminación dietética. En adultos, el polvo de soja provocó síntomas de alergia respiratoria debido a una sensibilización a las proteínas de la cáscara (Gly m 1 y Gly m 2). Sin embargo, las reacciones alérgicas a los alimentos derivados de la soja en adultos son menos frecuentes⁴.

En cuanto a las técnicas diagnósticas, hay poca información sobre el valor del *prick test* con extractos crudos en comparación con los hervidos para predecir la alergia a las leguminosas.

Las diferentes leguminosas tienen proteínas estructuralmente homólogas, pero no son igual de alergénicas, por lo que resulta difícil distinguir la reactividad cruzada *in vitro* e *in vivo*; la mayoría de los pacientes están sensibilizados a más de una especie.

Pese a ello, el diagnóstico de la alergia a las leguminosas no debe basarse exclusivamente en pruebas de IgE específicas y la decisión de suprimir una leguminosa de la dieta debe basarse en una prueba de provocación alimentaria oral positiva, ya sea a la propia legumbre o a su caldo de cocción, que en ocasiones puede contener más proteínas.

2.2. Alergia a frutas

Existe una lista de 12-15 frutas, disponibles en los mercados de hortalizas y frutas de todo el mundo, que son las que se asocian más comúnmente a alergia alimentaria. Sin embargo, existen algunas frutas raras, especialmente las frutas tropicales y las bayas, que también cau-

san alergia en individuos susceptibles⁶. Según *Alergológica 2015*⁷, la alergia a frutas representa un 44,7% de los pacientes alérgicos, y es la causa más frecuente de alergia alimentaria de forma global en la población, habiéndose producido un importante incremento de la incidencia en los últimos años.

Las rosáceas (Rosaceae) son una familia de plantas dicotiledóneas pertenecientes al orden Rosales. Esta familia incluye la mayor parte de las especies de frutas de consumo masivo: manzana, pera, membrillo, melocotón, ciruela, cereza, fresa, almendra, albaricoque, zarzamora, frambuesa, etc. De todas, la que más frecuentemente produce síntomas en España es el melocotón, seguido del kiwi, y algo menos el plátano; la fresa es muy poco frecuente como causante de alergia en nuestra área geográfica.

Existen varias formas de presentación clínica:

- El síndrome de alergia oral (OAS, por sus siglas en inglés) es una forma relativamente común de alergia a los alimentos, particularmente en adultos y adolescentes. Ocurre en personas que tienen alergia al polen, aunque no todos los pacientes tienen síntomas evidentes de fiebre del heno o alergia estacional. Los pacientes generalmente reportan picazón o leve hinchazón de la boca y garganta inmediatamente después de la ingestión de ciertas frutas crudas (incluidas las nueces) o verduras crudas. Los síntomas son el resultado de la urticaria de contacto en la orofaringe causada por las proteínas relacionadas con el polen en estos alimentos. Solo una pequeña proporción de los individuos afectados experimenta reacciones alérgicas sistémicas y debe diferenciarse de otras formas más graves de alergia alimentaria.

Cada vez se habla se emplea más el término de síndrome de alergia al polen y alimentos (PFAS o PFS abreviados en inglés), en lugar de OAS, ambos para enfatizar la patogénesis de estas reacciones y para describir el rango completo de síntomas orofaríngeos y sistémicos que pueden ocurrir en respuesta a los alimentos relacionados con el polen⁹⁻¹¹. Son muy frecuentes dos asociaciones de alergia a frutas. Una es el llamado síndrome de alergia a frutas-polen: coinciden en un paciente alergia a frutas y alergia a pólenes, sobre todo del abedul. La otra es el llamado síndrome látex-frutas, en que coinciden la alergia a látex con alergia a alimentos como plátano, castaña, kiwi, aguacate o albaricoque¹²⁻¹⁵.

En la región central de España, la alergia al melón se asocia frecuentemente con la sensibilización a varios pólenes, especialmente al polen de gramíneas¹⁶.

Por otro lado, el melocotón puede estar asociado con PFS y reacciones sistémicas. Aproximadamente la mitad de los individuos alérgicos al melocotón reaccionarán a otras frutas relacionadas con el abedul.

La sensibilización al melocotón y las frutas rosáceas relacionadas sin presentar síntomas clínicos también es común, de tal modo que la sensibilización por sí sola no es suficiente para diagnosticar alergia clínica¹⁷.

La alergia al melocotón en España, como ya se ha comentado, parece ser particularmente prevalente y está asociada con más reacciones sistémicas¹⁸. La proteína de transferencia de lípidos (LTP) estable a la digestión se ha implicado como el alérgeno más relevante en pacientes del área mediterránea no sensibilizados a polen de abedul.

Las LTP son una familia de polipéptidos, ampliamente distribuidos en el reino vegetal, e implicados en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos. Son termoestables y resistentes a la digestión con pepsina, lo que las convierte en potentes alérgenos alimentarios y explica la frecuente aparición de clínica sistémica (urticaria, anafilaxia), demostrándose un notable grado de reactividad cruzada entre ellas¹⁹.

En pacientes sensibilizados a LTP, las manifestaciones alérgicas pueden variar desde síntomas leves hasta anafilaxia grave. La razón de tal variabilidad no está clara y solo se explica parcialmente por los niveles de IgE específica de LTP²⁰.

Al igual que con cualquier forma de alergia alimentaria, la evaluación combina una historia clínica cuidadosa, un examen físico, pruebas *in vivo* (*prick test*) e *in vitro* de IgE específica para alimentos o polen, y la prueba de provocación oral al alimento implicado. Todas estas técnicas diagnósticas pueden no ser necesarias en todos los casos. La sintomatología y la gravedad de dichos síntomas influyen en la técnica empleada para la evaluación, así como en el enfoque del manejo.

El método preferido de prueba *in vivo* en la mayoría de los casos es el *prick test* con frutas y verduras frescas utilizando la técnica del *prick by prick*. Esta se realiza insertando el dispositivo de prueba en la fruta, retirándolo y luego pinchando inmediatamente la piel limpia del paciente. Es importante pinchar todas las partes comestibles de la comida, tanto la piel exterior como la pulpa de las frutas, con el dispositivo de prueba, para recrear la exposición al alérgeno que resultaría de comer estas comidas²¹. El motivo de la mayor sensibilidad de esta técnica respecto al *prick test* clásico se explica por la implicación de proteínas termolábiles como las profilinas, de las que no

se dispone de alérgenos estandarizados, en las reacciones alérgicas a frutas, como ocurre en muchos casos de síndrome de alergia oral.

Pese a todo ello, la prueba de provocación oral controlada sigue siendo necesaria para la confirmación diagnóstica en muchos casos.

El tratamiento de los pacientes diagnosticados de alergia a frutas se basa en la dieta de exclusión del alimento. En el caso del melocotón, dado que más del 60% de los pacientes con alergia al mismo están sensibilizados a LTP (Pru p 3), se ha planteado que la inmunoterapia con Pru p 3 administrada por vía sublingual (SLIT) podría ser un método alternativo de tratamiento a la dieta de exclusión²².

En el estudio de Gomez²², después de un año de tratamiento, el área de la pápula del *prick test* a melocotón disminuyó significativamente y se observó también un aumento significativo en el umbral de reactividad a este en los pacientes tratados. Se mostraron similares efectos en la reactividad a frutos secos. Todo ello, asociado a cambios inmunológicos en pacientes tratados, con una disminución significativa de la IgE específica tanto para Pru p 3 como para Ara h 9. Por tanto, el tratamiento se mostró como seguro, eficaz y bien tolerado en este estudio, aunque se precisan más investigaciones al respecto para confirmarlo.

3. Alergia a pescados y mariscos

3.1. Introducción

La alergia a pescado y marisco es la más frecuente en adultos y de entre las 6 más frecuentes en población pediátrica. Se estima

ción de una dieta de eliminación del pescado es más difícil de lo supuesto.

3.3. Patogenia

Se han identificado diversas proteínas que actúan como alérgenos mayores causantes de las reacciones IgE mediadas en alergia a pescados y a mariscos.

La parvalbúmina es el alérgeno mayor del pescado, es la responsable del 95% de las reacciones IgE mediadas. Es una proteína muscular de unión al calcio con una masa molecular de 10-13 kDa, resistente al calor, la desnaturalización química y las enzimas proteolíticas³. La parvalbúmina está presente en elevadas cantidades en el músculo blanco de los vertebrados inferiores y en menor cantidad en el músculo rojo. Así los peces con mayor proporción de músculo rojo (atún, pez espada...) son menos alergénicos que los tienen menor proporción de este (bacalao, platija...)³. También contiene mayor cantidad las regiones ventral y cefálica que las dorsales y caudales^{1,6}. Además hay diferencias de hasta 48 veces la cantidad de parvalbúmina entre especies, dependiendo de la especie, el tamaño, el tipo de pez (sedentario o migratorio) y la parte de éste⁶. Las parvalbúminas de los distintos peces muestran una homología entre el 60 y el 80%³. Existen dos isoformas de parvalbúmina: α y β , la última es la asociada a alergenicidad. Se ha comprobado que existen distintos epítomos IgE de unión entre las diferentes especies, lo que explica el hecho que un paciente alérgico a un pescado tenga el 50% de probabilidades de presentar reactividad cruzada con otra especie^{3,4}.

Otros alérgenos del pescado son la enolasa y la aldolasa, aunque su relevancia clínica no está clara puesto que la mayoría de los pacientes

sensibilizados a estos alérgenos también presentan IgE frente a parvalbúmina¹. También el colágeno y la gelatina aisladas de la piel y tejido muscular de los peces son alérgenos. La cola de pescado (gelatina) obtenida de la vejiga natatoria de pescados utilizada para filtrar cerveza y vino se ha asociado a reacciones alérgicas^{1,4}. La vitelogenina se ha identificado como alérgeno del caviar (huevas de pescado): se puede ser alérgico al caviar y no al pescado¹.

En el marisco, el alérgeno mayor es una proteína muscular, la tropomiosina (arginina quinasa de 40 kDa) (3). Más del 80% de los pacientes alérgicos a marisco están sensibilizados a tropomiosina⁶. La comparación de la tropomiosina de distintos crustáceos muestra una elevada homología, hasta un 88-100%, pero menor con los moluscos, aproximadamente de un 55-65%^{3,6}. Así, los pacientes alérgicos a un marisco tienen hasta un 75% de probabilidades de serlo a otra especie^{3,4}.

Tropomiosina, aldolasa, enolasa y vitelogenina se han identificado en peces y crustáceos, pero son necesarias más investigaciones para confirmar una potencial reactividad cruzada⁶.

3.4. Clínica

Se describen distintas reacciones adversas tras la ingesta de pescado que se pueden dividir básicamente en reacciones inmunológicas (alergia IgE mediada y no IgE mediada) y no inmunológicas (reacciones por toxinas o infecciones), así como intolerancia alimentaria. De los dos últimos grupos se hablará en el diagnóstico diferencial.

Tanto para la sensibilización como para desencadenar una reacción, la vía principal es la

ma de la falta de estandarización para la determinación de la concentración de alérgenos y para la cuantificación de alérgenos menos abundantes, comportando resultados falsos negativos⁶. El diagnóstico por componentes permite la determinación de la parvalbúmina recombinante de carpa (rCyp c 1) y de bacalao (rGad c 1), pero no representan la amplia variedad de β -parvalbúminas alérgicas. La determinación de IgE específica a tropomiosina natural presenta una elevada sensibilidad, pero la elevada reactividad cruzada de la tropomiosina natural en crustáceos, moluscos, ácaros del polvo y otras especies de invertebrados genera falsos positivos⁶. En la actualidad, el estudio de componentes no sustituye, sino que completa el resto de pruebas.

Una pequeña parte de los pacientes con clínica no IgE mediada (enterocolitis) presentan pruebas cutáneas o IgE específica positivas¹.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la prueba de exposición controlada al alimento. Idealmente se realiza la prueba de exposición doble ciego controlada con placebo^{1,3-4}. Esta prueba se adapta en función de la clínica IgE o no IgE mediada y de la posibilidad del ejercicio como desencadenante.

3.6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la alergia a pescado o marisco debe establecerse con aquellas entidades que se presentan con síntomas similares tras la ingesta de pescado.

Reacciones inmunológicas:

- Alergia a anisakis: se trata de un parásito que infesta los peces. Las larvas ingeridas

junto al pescado provocan la reacción alérgica en personas sensibilizadas. Las proteínas alérgicas del anisakis no se destruyen con la cocción y las reacciones pueden desencadenarse por el parásito muerto. El diagnóstico debe sospecharse cuando la reacción alérgica no se reproduce cada vez tras la ingesta de la misma especie de pescado. En estos pacientes las pruebas cutáneas e IgE específicas a pescados son negativas y se puede determinar la sensibilización a anisakis por prueba cutánea o IgE específica¹⁻⁶.

- Alergia a aditivos en el pescado en conserva: la situación en que el paciente tolera el pescado en conserva y no en fresco es la más frecuente, pero la inversa puede ocurrir y se ha atribuido a los aditivos (proteínas de leche o soja o tartracina) añadidos en el proceso de conservación².
- Alergia a aditivos en el marisco: los sulfitos que se añaden al marisco para detener su decoloración pueden desencadenar reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados³.

Reacciones no inmunológicas:

- Infección por anisakis o anisakiasis^{1,6}: la exposición de los anisakis a cocciones de más de 20 minutos a más de 60 °C o congelación a -20 °C durante 24 horas mata el parásito. Cuando se ingieren las larvas vivas del parásito a través de pescado crudo, poco cocinado o adobado se produce la infección. Los síntomas son gastrointestinales y aparecen habitualmente entre 2 y 24 horas tras la ingesta; los más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarreas, en algunos casos se puede presentar como oclusión intestinal, apendicitis o sangrado

todos los niños desarrollaron alergia al pescado, incluso anafilaxia. Este mismo fenómeno se presenta con otros alimentos. También es importante valorar las preferencias del paciente, la gravedad de las reacciones y la posibilidad de reacción por reactividad cruzada para decidir si la dieta de eliminación se extiende o no a todos los pescados^{1,2}.

Para la alergia a mariscos deben realizarse las mismas valoraciones que para los pescados, teniendo en cuenta que en los alérgicos al marisco existe mayor probabilidad de reacción cruzada, sobre todo para la alergia a crustáceos.

Las alergias a pescados y mariscos son persistentes en el tiempo (90%) y en pocas ocasiones se superan⁶. La alergia a pescado persiste en el 80% de los pacientes a los 10 años tras el diagnóstico³. En un estudio con pacientes con enterocolitis por pescado, un 25% desarrolló tolerancia tras 4 años de dieta de eliminación¹. Otra publicación en pacientes pediátricos con enterocolitis por pescado concluye que la clínica a distintas especies no siempre se inicia al mismo tiempo y que la adquisición de tolerancia a la especie índice no implica que tolere el resto⁹.

BIBLIOGRAFÍA

Alergia a frutos secos

1. Wang J. Peanut, tree nut, and seed allergy: clinical features. En: UpToDate [en línea] [consultado el 05/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/peanut-tree-nut-and-seed-allergy-clinical-features>
2. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergológica 2015. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica [en línea] [consultado el 05/07/2019]. Disponible en: <https://www.seaic.org/inicio/noticias-general/alergologica-2015.html>
3. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9):54.
4. Du Toit G, Roberts G, Sayre P, Bahnson H, Radulovic S, Santos A, *et al.* Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2015;372:803-13.
5. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:984.
6. Clark A, Anagnostou K, Ewan P. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy.* 2007;62:913-6.
7. Smeekens JM, Bagley K, Kulis M. Tree Nut Allergies: Allergen Homology, Cross-reactivity, and Implications for Therapy. *Clin Exp Allergy.* 2018 Apr 27;48(7):762-72.
8. Van der Valk J, el Bouche R, Gerth van Wijk R, de Groot H, Wichers H, Dubois A, *et al.* Low percentage of clinically relevant pistachio nut and mango co-sensitisation in cashew nut sensitised children. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:8.
9. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, *et al.* EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May;27 Suppl 23:1-250.
10. Fleischer D, Conover-Walker MK, Christie L, Burks W, Wood R. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(1):183-9.

11. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):196-203.
12. Eigenmann PA, Lack G, Mazon A, Nieto A, Haddad D, Brough HA, *et al.* Managing Nut Allergy: A Remaining Clinical Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Mar-Apr;5(2):296-300.
13. Julia JC, Sánchez C, Alvarado MI, Álvarez F, Arroabarren E, Capataz M, *et al.* MAP: Manual de Anafilaxia Pediátrica. En: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [en línea] [consultado el 05/07/2019]. Disponible en: http://www.seicap.es/manual-anafilaxia-pedi%C3%A1trica-map-2017_47422.pdf
14. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, de la Hoz B, Fernández M, Gangoiti I, *et al.* GALAXIA: Guía de Actuación en Anafilaxia. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica [en línea] [consultado el 05/07/2019]. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>
15. PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, *et al.* AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):1991-2001.
4. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, *et al.* Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: Clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):148-54.
5. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Hausteiner UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(5):797-804.
6. Hassan AKG, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;47(6):180-7.
7. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergológica 2015. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica [en línea] [consultado el 05/07/2019]. Disponible en: <https://www.seaic.org/inicio/noticias-general/alergologica-2015.html>
8. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Martínez A, Figueredo E, Palacios R, de Las Heras M, Martínez J. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 1):688-94.

Alergia a legumbres y frutas

1. Ibáñez MD, Martínez M, Sánchez JJ, Fernández-Caldas E. Legume cross-reactivity. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003 May-Jun;31(3):151-61.
2. San Ireneo MM, Ibáñez MD, Sánchez JJ, Carnés J, Fernández-Caldas E. Clinical features of legume allergy in children from a Mediterranean area. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;101(2):179-84.
3. Vitaliti G, Pavone P, Spataro G, Giunta L, Guglielmo F, Falsaperla R. Legumes steam allergy in childhood: Update of the reported cases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):196-202.
9. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Oct;112(4):784-8.
10. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gardemaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy.* 2006 Apr;61(4):461-76.
11. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, *et al.* Guidelines

- for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 0):S1-58.
12. Borghesan F, Mistrello G, Amato S, Giuffrida MG, Villalta D, Asero R. Mugwort-fennel-allergy-syndrome associated with sensitization to an allergen homologous to Api g 5. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug 1;45(4):130-7.
 13. Figueroa J, Blanco C, Dumpiérrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, *et al*. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):48-55.
 14. García Ortiz JC, Moyano JC, Álvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy*. 1998 May;53(5):532-6.
 15. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):881-90.
 16. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, *et al*. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1550-8.
 17. Rodríguez J, Crespo JF, López-Rubio A, de la Cruz-Bertolo J, Ferrando-Vivas P, Vives R, *et al*. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):183-9.
 18. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, *et al*. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy*. 2012 Oct;42(10):1529-39.
 19. Rivas MF. Reactividad cruzada en frutas y vegetales. *Allergol Immunopathol*. 2003;31:141-6.
 20. Pascal M, Vázquez-Ortiz M, Folque MM, Jiménez-Feijoo R, Lozano J, Domínguez O, *et al*. Asymptomatic LTP sensitisation is common in plant-food allergic children from the Northeast of Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Jul-Aug;44(4):351-8.
 21. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:683-90.
 22. Gómez F, Bogas G, González M, Campo P, Salas M, Díaz-Perales, *et al*. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy*. 2017 Mar;47(3):339-350.

Alergia a pescados y mariscos

1. Mourad AA, Bahna SL. Fish-allergic patients may be able to eat fish. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(3):419-30.
2. Sicherer S, Wood RA, Feldweg A. Seafood allergies: Fish and shellfish. En: UpToDate [en línea] [consultado el 05/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/seafood-allergies-fish-and-shellfish>
3. Tsabouri S, Triga M, Makris M, Kalogeromitros D, Church MK, Priftis KN. Fish and shellfish allergy in children: Review of a persistent food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):608-15.

4. Sharp MF, Lopata AL. Fish Allergy: In Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):258-71.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, *et al*. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
6. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, *et al*. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018;100(April):28-57.
7. Schulkes KJ, Klemans RJ, Knigge L, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen CA, Marknell deWitt Å, *et al*. Specific IgE to fish extracts does not predict allergy to specific species within an adult fish allergic population. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):27.
8. Calderón-Rodríguez S, Pineda F, Pérez R, Muñoz C. Tolerability to dogfish in children with fish allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(2):167-9.
9. Miceli Sopo S, Fantacci C, Bersani G, Romano A, Monaco S. Loss of tolerance for fishes previously tolerated in children with fish food protein induced enterocolitis syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(4):394-6.