



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Alergia a LTP (Proteínas de
Transferencia de Lípidos).
Relación entre el perfil de
sensibilización y gravedad
clínica

LTP allergy. Relationship between
sensitization profile and clinical
severity

Autor:

Paula Serrat Marín

Directores:

Dr. Carlos Colás Sanz

Dr. Luis Martínez Lostao

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza. 2024-2025

1. RESUMEN

Introducción

La sensibilización a proteínas transportadoras de lípidos (Lipid transfer protein, LTPs) constituye una de las principales causas de alergia alimentaria en adultos del área mediterránea. Estas proteínas, se asocian con cuadros clínicos de intensidad variable, que van desde formas leves hasta anafilaxia. La correlación entre el perfil inmunológico individual y la expresión clínica específica no está completamente definida, su estudio podría aportar valor diagnóstico y pronóstico en el manejo personalizado del paciente alérgico.

Objetivos

Los objetivos concretos del presente trabajo son analizar los perfiles de la determinación de IgE específica frente a LTP en pacientes alérgicos polisensibilizados empleando una técnica de cribaje de polisensibilización basada en el empleo de un microarray y analizar la correlación de los resultados en la determinación de IgE específica frente a LTP con parámetros clínicos del paciente en lo relativo a tipo de patología y gravedad de esta.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional transversal prospectivo de un grupo de pacientes alérgicos sensibilizados a LTP controlados en el Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. El periodo para la selección de pacientes es el comprendido entre enero del 2021 y junio del 2024, se incluyeron finalmente 76 pacientes.

El criterio inmunológico de selección será considerar los pacientes en los que se ha realizado la técnica de polisensibilización ISAC y la determinación de IgE específica frente a Pru p 3 mediante fluoroinmunoensayo.

Resultados

La sensibilización a Pru p 3 se asocia significativamente con anafilaxia y síntomas tras la ingesta de fruta. La ratio IgE total/Pru p 3 discrimina mejor que IgE absoluta para síntomas respiratorios y digestivos. La polisensibilización se relaciona con mayor gravedad clínica.

Conclusiones

La sensibilización a Pru p 3 se ha asociado con una mayor gravedad clínica, especialmente en casos de anafilaxia. Evaluar el perfil molecular de sensibilización y la relación entre IgE total y específica permite identificar mejor el riesgo y orientar el manejo de forma más personalizada.

Palabras clave: Alergia alimentaria, LTP (Lipid Transfer Protein), Pru p 3, Sensibilización IgE, anafilaxia, reactividad cruzada, InmunoCAP ISAC, IgE específica, prick test.

2. [ABSTRACT](#)

Introduction

Sensitisation to lipid transfer proteins (*Lipid transfer protein, LTPs*) is one of the main causes of food allergy in adults in the Mediterranean area. These proteins are associated with clinical presentations of varying intensity, ranging from mild forms to anaphylaxis. However, the correlation between the individual immunological profile and the specific clinical expression is not completely defined, its study could provide diagnostic and prognostic value in the personalized management of the allergic patient.

Objectives

The specific objectives of the present study are to analyse the profiles of LTP-specific IgE determination in polysensitised allergic patients using a microarray-based polysensitisation screening technique and analysing the correlation of the results of LTP-specific IgE determination with clinical parameters of the patient in terms of type of pathology and severity of the same.

Material and methods

This is a prospective cross-sectional observational study of a group of allergic patients sensitised to LTP controlled in the Allergology Department of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa in Zaragoza. The period for patient selection was between January 2021 and June 2024. Seventy-six patients selected will be included.

The immunological selection criteria will consider patients in whom the ISAC polysensitisation technique and the determination of specific IgE against Pru p 3 (peach LTP) by fluoroimmunoenzyme assay have been carried out.

Results

Sensitisation to Pru p 3 is significantly associated with anaphylaxis and symptoms after fruit ingestion. The total IgE/Pru p 3 ratio discriminates better than absolute IgE for respiratory and digestive symptoms. Polysensitisation is associated with greater clinical severity.

Conclusions

Sensitisation to Pru p 3 has been associated with increased clinical severity, especially in cases of anaphylaxis. Assessing the molecular profile of sensitisation and the ratio between total and specific IgE allows better identification of risk and more personalised management.

Keywords: Food allergy, LTP (Lipid Transfer Protein), Pru p 3, IgE sensitisation, anaphylaxis, cross-reactivity, ImmunoCAP ISAC, specific IgE, prick test.

3. INDICE

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT.....	2
3.	INDICE	3
4.	INTRODUCCIÓN.....	4
	4.1 DEFINICIÓN ALERGIA.....	4
	4.2 FISIOPATOLOGÍA.....	4
	4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	6
5.	DIAGNÓSTICO	8
	5.1 PRUEBAS CUTÁNEAS	8
	5.2 ANÁLISIS DE IgE EN SUERO	9
6.	PACIENTES POLISENSIBILIZADOS	11
	6.1 TIPOS DE ALÉRGENOS.....	11
	6.2 PANALÉRGENOS.....	11
	6.3 SÍNDROME DE REACTIVIDAD CRUZADA	13
	6.4 ALERGIA A LTP	13
7.	DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	15
	7.1 IMMUNO CAP ISAC (THERMO FISHER SCIENTIFIC INC.)	15
8.	OBJETIVOS	16
9.	MATERIAL Y MÉTODOS	17
	9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
	9.2 PARÁMETROS CLÍNICOS	17
	9.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
	9.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
10.	RESULTADOS.....	19
	10.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	19
	10.2 ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE VALORES DE IGE Y LA CLÍNICA	20
11.	DISCUSIÓN	24
	11.1 ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES DE IGE Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	24
	11.2 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO	27
12.	CONCLUSIONES	29
13.	BIBLIOGRAFIA	30
14.	ANEXO 1	32

4. INTRODUCCIÓN

Una de cada cuatro personas padece algún trastorno alérgico, una patología crónica con la que debe aprender a convivir y que puede llegar a ser de extrema gravedad. Muchos expertos consideran a las enfermedades alérgicas la epidemia no infecciosa del siglo XXI en los países desarrollados, son un problema global de salud pública, cuya incidencia no ha parado de crecer en las últimas décadas.

Actualmente la alergia a las LTP (del inglés, *Lipid Transfer Protein*) es la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos de países del área mediterránea, así como la causa más frecuente de reacciones anafilácticas inducidas por alimentos (1).

4.1 DEFINICIÓN ALERGIA

La alergia es una anomalía de la respuesta del sistema inmunitario frente a elementos de nuestro entorno que no suponen ninguna amenaza para nosotros como pueden ser el polen, alimentos etc.

En los individuos que son alérgicos, su sistema inmunitario reacciona intensamente contra estos elementos segregando moléculas que producen los síntomas. Estas moléculas que desencadenan la reacción alérgica se conocen como alérgenos. Un alérgeno puede pertenecer a diversas categorías, como fármacos, alimentos (la LTP forma parte de este grupo), materiales inhalados y venenos de himenópteros, entre otros.

Cuando ese alérgeno penetra por primera vez en el organismo se produce la sensibilización alérgica, siendo esta silente, es decir, el paciente permanece asintomático. Será a partir del segundo contacto con ese alérgeno cuando se desencadenará la reacción alérgica, siendo esta clínica y dando una sintomatología. Es importante destacar que, en ausencia de contacto con el alérgeno, no se producirán manifestaciones clínicas. Dependiendo del órgano en el que se produzcan estas reacciones alérgicas se manifiestan unos síntomas u otros (1).

4.2 FISIOPATOLOGÍA

La reacción alérgica es una respuesta inmunológica aberrante, no necesaria, que es perjudicial frente a sustancias que no deberían suponer ninguna amenaza para el organismo. Para que se produzca una reacción alérgica, necesitamos dos etapas que ocurren en periodos de tiempo diferentes (2).

4.2.1 FASE DE SENSIBILIZACIÓN

La primera, es la sensibilización del paciente al alérgeno (fase de sensibilización) que precede en días, semanas, meses o incluso años, a la aparición de los síntomas. Durante este periodo se sintetizan anticuerpos de clase IgE y se generan linfocitos específicos para el alérgeno.

Cuando un alérgeno se pone en contacto con una barrera natural (piel o mucosas) es captado por las células presentadoras de antígeno, que lo procesan generando péptidos que son llevados a la superficie de la célula presentadora de antígenos acoplados a moléculas de HLA. Este complejo HLA-péptido es reconocido por los receptores de los linfocitos T específicos frente a ese alérgeno activándose en un perfil Th2. Estos últimos a su vez interactúan con los linfocitos B, los cuales producen IgE específica frente al mismo alérgeno. Algunas moléculas de IgE permanecerán en la circulación, mientras que otras se fijan a la superficie de las células que tienen receptores de alta afinidad para la IgE como los mastocitos y los basófilos (2).

Durante este proceso, denominado sensibilización (ya que el individuo se hace sensible a ese alérgeno), el paciente no presenta ningún síntoma de alergia. Este es el punto de inflexión, a partir del cual el individuo puede desarrollar la enfermedad alérgica y determina algo fundamental, que será la norma en todas las enfermedades de causa alérgica, la imposibilidad de presentar síntomas en una primera exposición o contacto. A partir del primer contacto con el alérgeno el sistema inmunitario puede actuar de dos maneras: podrá seguir tolerando ese alérgeno (tolerancia); o, por el contrario, a partir de esa segunda y sucesivas exposiciones, se habrá sensibilizado y manifestará síntomas alérgicos en futuros contactos con el mismo alérgeno (alergia).

4.2.2 FASE EFECTORA

La segunda etapa es la manifestación de la enfermedad alérgica, y ocurre en un posterior contacto con el alérgeno. En ella se desencadena la reacción alérgica, dando lugar a la liberación de mediadores de la inflamación y a los síntomas.

En esta segunda fase de exposición al mismo alérgeno éste interacciona con los anticuerpos IgE específicos que se habían formado previamente y que se encuentran unidos a la superficie de los mastocitos y basófilos. Es entonces, al contactar el alérgeno y el anticuerpo (IgE específica frente a dicho alérgeno), cuando se produce una señal intracelular que permite que estas células liberen el contenido de sus gránulos, repletos de histamina y otras sustancias con potente actividad inflamatoria. Todo esto ocurre de manera rápida tras el contacto con el alérgeno al cual el individuo está sensibilizado y empezará a experimentar los síntomas típicos de la alergia que variarán según la puerta de entrada del alérgeno siendo los principales los síntomas respiratorios producidos por la acción de la histamina y de las demás sustancias liberadas (2): picor de nariz y ojos, estornudos, lagrimeo, obstrucción nasal y secreciones acuosas por la nariz. También pueden aparecer tos, sensación de opresión torácica y dificultad respiratoria. Transcurridas 4-6 horas después de esta reacción inflamatoria, se va a producir otra reagudización de los síntomas, sin la presencia del alérgeno. Esta ocurre debido a las propiedades fisicoquímicas de varios productos que se liberaron inicialmente junto con la histamina, cuya función es atraer células al lugar donde se produce la inflamación, principalmente eosinófilos, que liberarán el contenido de sus gránulos en la conjuntiva, la mucosa de la nariz y/o de las vías respiratorias, produciendo síntomas típicos como:

- Aparato ocular:
 - Prurito ocular intenso
 - Enrojecimiento ocular
 - Lagrimeo excesivo
 - Sensación de cuerpo extraño o ardor
 - Edema palpebral
 - Secreción acuosa o transparente
 - Fotofobia leve
- Aparato respiratorio superior:
 - Estornudos frecuentes
 - Congestión nasal
 - Rinorrea mucosa
 - Prurito nasal, ocular y faríngeo
 - Anosmia leve
- Aparato respiratorio inferior:
 - Disnea
 - Sibilancias
 - Opresión torácica
 - Tos seca

Este tipo de respuesta alérgica se llama reacción de hipersensibilidad inmediata o tipo I, que se esquematiza en la **Figura 1**.

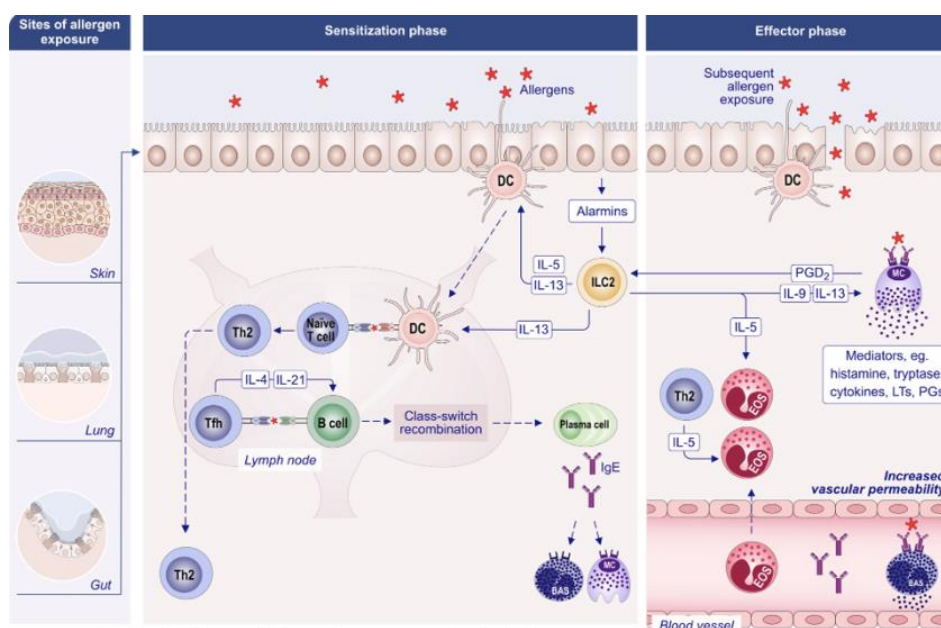


Figura 1. Fases en el mecanismo de generación de la hipersensibilidad de tipo I.

Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy. 2023; 78: 2851-2874.

4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad de tipo I se deben a la acción de los mediadores liberados por los mastocitos y pueden presentarse de diferentes formas, algunas de las cuales se detallan a continuación, dependiendo del órgano donde tenga lugar la reacción alérgica.

Su forma sistémica más grave es la anafilaxia, que clásicamente aparece desde pocos minutos hasta 1 o 2 horas tras la exposición al alérgeno comprometiendo a la vía aérea y causando alteraciones hemodinámicas sistémicas que hacen que este cuadro sea potencialmente mortal (3).

Las principales manifestaciones clínicas que podemos encontrar son:

4.3.1 SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

La rinitis alérgica se produce por inflamación de la mucosa nasal, afecta al 20% de la población general, y provoca cuadros agudos consistentes en estornudos, rinorrea acuosa, prurito y obstrucción nasal. Suelen asociar lagrimeo, inyección conjuntival y prurito ocular; así como cefalea, malestar general y somnolencia diurna (3).

El asma bronquial alérgico se caracteriza por la presencia de tos seca persistente, disnea en crisis y sibilancias en tórax; suele empeorar por la noche, con el ejercicio o tras la inhalación de humos o vapores irritantes.

4.3.2 SÍNTOMAS CUTÁNEOS

La urticaria aguda se manifiesta con la aparición de habones que se extienden por toda la superficie corporal afectando a la epidermis, están acompañados de intenso prurito y desaparecen tras varias horas sin dejar lesión residual.

Cuando las lesiones comprometen a capas más profundas de la piel se produce el angioedema, una intensa inflamación del tejido subcutáneo peor delimitada que los habones presentes en la urticaria. Si esta inflamación es muy intensa puede producir una deformación de la zona en la que aparece y de afectar a la laringe, puede provocar un cuadro de asfixia aguda.

Los principales factores que desencadenan estos síntomas suelen ser los alimentos, medicamentos o picaduras. Cuando estos entran en contacto con la piel o las mucosas, producen la liberación de histamina por parte de los mastocitos.

Otra afección de la piel es la formación de eccemas, reacciones inflamatorias eritematosas y edematizadas que pueden presentar vesículas, engrosamiento o descamación de la piel. Los eccemas de causa alérgica pueden ser la dermatitis de contacto, producida directamente al entrar en contacto los alérgenos con la piel del paciente; o la dermatitis atópica consistente en lesiones eccematosas de distribución característica asociadas a piel seca e intenso picor; esta afección suele relacionarse con cuadros de rinitis, asma y alergia alimentaria.

4.3.3 SÍNTOMAS DIGESTIVOS

Las reacciones localizadas en la mucosa oral y faríngea, denominadas síndrome de alergia oral (SAO), se manifiestan con prurito local y son muy frecuentes, especialmente en adultos con alergia a vegetales asociada a alergia al polen.

También se puede producir la reacción alérgica en forma de clínica digestiva, provocando vómitos, dolor abdominal o diarrea, en las horas próximas a la ingesta del alimento (4).

Dentro de la afección digestiva existen cuadros clínicos no mediados por IgE, como son la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (conocida como *FPIES* del inglés, *Food Protein- Induced Enterocolitis Syndrome*) que cursa con vómitos repetidos y gran afectación del estado general; y la esofagitis eosinofílica, consistente en la infiltración de la pared del tubo digestivo por eosinófilos, en la que el paciente presenta principalmente disfagia.

4.3.4 ANAFILAXIA

Existen ciertos factores, denominados cofactores de alergia alimentaria que, al asociarse con la toma de determinados alimentos alérgicos, pueden dar lugar a reacciones más severas o con menos cantidad de alimento. Los cofactores que más se han relacionado son el ejercicio y la toma de antiinflamatorios no esteroideos.

La anafilaxia se produce tras la desgranulación masiva de los basófilos al torrente sanguíneo. Las consecuencias de ello son síntomas como hipotensión, broncoespasmo, urticaria aguda, angioedema, diarrea o vómitos; que suceden al poco tiempo de exposición al alérgeno. En los casos más graves se puede producir una crisis de asma o angioedema grave o se puede llegar al shock por colapso circulatorio, pudiendo provocar la muerte del paciente. En estos casos es fundamental identificar el agente causal para evitarlo y prevenir nuevas reacciones en el futuro; además, los pacientes en riesgo deben llevar consigo un autoinyector de adrenalina intramuscular, para suministrársela ante el contacto con el alérgeno con la aparición de los primeros síntomas (5).

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las alergias implica un enfoque integral que comienza con una anamnesis detallada, en la cual no sólo se investigan los síntomas cutáneos y respiratorios manifestados por el paciente, sino que también incluya factores ambientales como las condiciones de su vivienda, el entorno laboral, educativo y otros elementos contextuales relevantes. Estos detalles pueden proporcionar información crucial sobre los posibles alérgenos desencadenantes de su enfermedad.

Además de una anamnesis exhaustiva, se llevará a cabo una exploración física completa del paciente con el objetivo de orientar las pruebas alérgicas hacia la identificación del alérgeno responsable.

En caso de que los datos obtenidos sugieran una hipersensibilidad tipo I, se emplean diversos procedimientos diagnósticos, incluyendo pruebas in vivo como *el prick test* o pruebas cutáneas, y pruebas in vitro, que permiten la cuantificación de los niveles de IgE sérica total y IgE específica frente a determinados alérgenos (6).

Es importante destacar que estas pruebas complementarias no confirman por sí solas el diagnóstico de enfermedad alérgica, sino que contribuyen a su confirmación o descarte al evaluarse en su conjunto con la historia clínica del paciente y otros hallazgos clínicos, permitiendo determinar la presencia de una reacción de hipersensibilidad tipo I.

5.1 PRUEBAS CUTÁNEAS

Existen tres tipos de pruebas cutáneas utilizadas en alergología: el *prick-test* o prueba intraepidérmica, la intradermorreacción o prueba intradérmica, y las pruebas epicutáneas.

Estas pruebas cutáneas, en concreto *el prick-test*, son las más utilizadas en el diagnóstico de la alergia, ya que reproducen la reacción alérgica de forma local y a menor escala. Son consideradas como el primer nivel para el diagnóstico debido a que son rápidas, económicas y sensibles.

El procedimiento del *prick-test*, implica colocar una gota del extracto alérgico sobre la piel y realizar una pequeña punción para permitir que el alérgeno penetre en la epidermis.

La lectura se realiza a los 15 minutos y se considera positiva si aparece un habón. Una reacción positiva indica que el individuo ha desarrollado una hipersensibilidad de tipo I, es decir, se ha producido una liberación de histamina por parte de los mastocitos y basófilos debido al contacto del antígeno con una IgE específica preformada previamente (6).

Esta prueba es fiable cuando se interpreta en el contexto clínico del paciente. Carece de valor si el paciente no presenta sintomatología, en cuyo caso se denomina sensibilización subclínica y no enfermedad alérgica. Por tanto, una prueba positiva indica sensibilización, es decir, la presencia de IgE específica en la membrana de los mastocitos, pero no siempre significa que esta sea la causa de la sintomatología experimentada por el paciente.

5.2 ANÁLISIS DE IgE EN SUERO

La IgE es la principal inmunoglobulina involucrada en las reacciones alérgicas; por lo tanto, en la evaluación de un paciente con síntomas sospechosos de alergia, puede ser de utilidad la cuantificación de los niveles de IgE total en su suero, los cuales suelen estar elevados en personas sensibilizadas en comparación con quienes no lo están. No obstante, no todos los pacientes sensibilizados tienen niveles altos de IgE total, y tampoco todos los individuos con IgE total elevada presentan un trastorno alérgico como causa subyacente. Esta prueba se utiliza como parte de una evaluación más completa, en correlación con las pruebas cutáneas descritas previamente y la cuantificación de IgE específica.

Como se ha comentado, es posible cuantificar los niveles de IgE específica en suero, que tiene la capacidad de reconocer un alérgeno particular, lo que resulta ser una herramienta muy útil en el estudio de las alergias. Este enfoque ha permitido una comprensión más profunda de los mecanismos inmunológicos involucrados en su desarrollo. La determinación de IgE específica en suero se considera un método de diagnóstico de segundo nivel en alergología, y generalmente se lleva a cabo mediante una técnica de fluoroenzimoinmunoanálisis (**figura 2**). En este procedimiento, el alérgeno se expone al suero del paciente, que contiene IgE específica, lo que permite la interacción *in vitro* entre el antígeno (alérgeno) y el anticuerpo (IgE específica). Posteriormente, se elimina el exceso de suero de la fase sólida donde se encuentra el alérgeno y la IgE unida al alérgeno se detecta mediante un anticuerpo anti-IgE conjugado con una enzima. Finalmente, se añade un sustrato específico para la enzima, de modo que ésta lo procesa y genera un producto fluorescente cuya intensidad es proporcional a la cantidad de IgE específica frente al alérgeno presente en el suero del paciente. Si los niveles de IgE específica superan los 0,35 KU/l, esto indica que el paciente está sensibilizado al alérgeno en cuestión, ya que presenta una cantidad significativa de IgE capaz de reconocer dicho alérgeno al entrar en contacto con él (7).

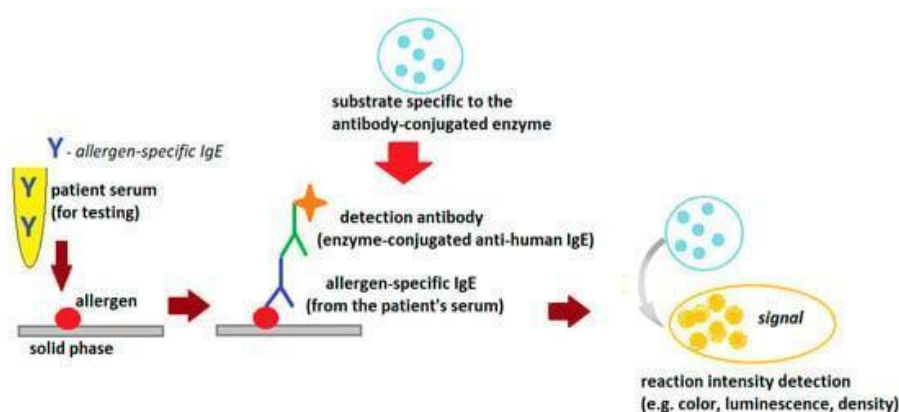


Figura 2. Esquema de la reacción para la detección de IgE específica mediante fluoroenzimoinmunoanálisis

Lis K, Bartuzi Z. Selected technical aspects of molecular allergy diagnostics. Curr Issues Mol Biol. 2023;45(7):5481–93.

En los últimos años las posibilidades de diagnóstico serológico se han ampliado enormemente y en la actualidad se puede detectar en el suero del paciente, la IgE específica tanto frente a extractos alérgicos completos como frente a componentes alérgicos individuales. La determinación de IgE específica para estos últimos se denomina diagnóstico molecular, la cual permite detectar la presencia de IgE específica frente a la o las proteínas concretas que causan la reacción de hipersensibilidad en cada paciente, aumentando en gran medida la especificidad de la prueba diagnóstica.

Además, la detección de IgE específica contra moléculas alergénicas individuales puede realizarse de forma individual mediante pruebas *singleplex*, o de manera conjunta, a través de pruebas *multiplex*. Con respecto a las pruebas *singleplex* hay que destacar que el alergólogo selecciona los componentes alergénicos individuales en función de la historia clínica. Al contrario, en las pruebas *multiplex*, un amplio número de alérgenos que cubren las principales fuentes alergénicas están preseleccionados en un dispositivo, siendo éstos independientes a la historia clínica del paciente (8).

El diagnóstico serológico tradicional de las enfermedades alérgicas se fundamenta en la determinación de IgE específica contra extractos alergénicos. Un extracto alergénico contiene una mezcla de proteínas proveniente de una fuente alergénica, es decir, componentes alergénicos individuales, junto con otras proteínas no alergénicas, procedentes de una determinada fuente alergénica.

Los componentes alergénicos específicos son las proteínas individuales presentes dentro de los extractos alergénicos que son responsables de inducir la respuesta inmunológica mediada por IgE en pacientes sensibilizados. A diferencia de los extractos, que contienen una mezcla compleja de proteínas alergénicas y no alergénicas, estos componentes permiten una identificación más precisa y detallada del perfil de sensibilización del paciente. La caracterización molecular de estos alérgenos específicos facilita la diferenciación entre sensibilizaciones verdaderas y reacciones cruzadas, mejorando la exactitud diagnóstica y permitiendo la personalización de estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia específica (9).

6. PACIENTES POLISENSIBILIZADOS

Al evaluar a un paciente desde el punto de vista alergológico, el principal objetivo debe ser averiguar la etiología de la enfermedad y para ello es fundamental realizar una detallada historia clínica, así como conocer la aerobiología de la zona que oriente a cerca de las posibles fuentes alergénicas con las que puede estar en contacto el paciente.

El número de individuos alérgicos que presentan sensibilización a un único alérgeno es relativamente bajo. En la práctica clínica, es cada vez más frecuente observar que los pacientes alérgicos desarrollan manifestaciones clínicas al exponerse a múltiples fuentes alergénicas (10).

Esto puede deberse a dos motivos principalmente:

1. Debido a la presencia de una polisensibilización a diferentes fuentes alergénicas.
2. Debido a la presencia de una reactividad cruzada, en la que los anticuerpos IgE producidos originalmente contra un componente alergénico determinado pueden unirse a componentes con una estructura homóloga pero presentes en una fuente alergénica diferente.

6.1 TIPOS DE ALÉRGENOS

Los alérgenos se pueden clasificar en función de su naturaleza o de la forma en la que el paciente se expone a ellos, diferenciándose en: aeroalérgenos, tales como pólenes, hongos, ácaros, epitelios de animales; alérgenos por vía digestiva como alimentos o medicamentos; o alérgenos inyectados como es el caso de las picaduras de insectos (11).

Las moléculas alergénicas son proteínas, habitualmente de bajo peso molecular, capaces de inducir la respuesta del sistema inmunitario y la síntesis de anticuerpos tipo IgE sensibilizando de este modo a las personas potencialmente alérgicas. Como ya se ha comentado, tras un segundo contacto con el alérgeno, el paciente previamente sensibilizado manifiesta los síntomas de la alergia al provocar éste la degranulación de las células efectoras, mastocitos y eosinófilos. El organismo reconoce los alérgenos a través de una unión antígeno-anticuerpo, posible gracias a un reducido grupo de aminoácidos presente en la proteína alergénica, denominados epítomos o determinantes antigénicos. Es importante tener en cuenta que en las proteínas alergénicas hay moléculas propias de la fuente alergénica, que se identifican como marcadores de sensibilización genuina denominados componentes alergénicos, y moléculas de reactividad cruzada presentes en múltiples fuentes alergénicas diferentes, relacionadas o no taxonómicamente, y que, debido a su elevada similitud en la secuencia de aminoácidos, son capaces de inducir reactividad cruzada frente a diferentes extractos alergénicos denominados panalérgenos.

6.2 PANALÉRGENOS

Tal y como se ha comentado, la mayoría de los alérgenos corresponden estructuralmente a proteínas o polipéptidos. Algunas de esas proteínas son específicas de la fuente alergénica mientras que otras son muy similares entre distintas fuentes alergénicas presentando una estructura molecular muy conservada. El presente estudio se va a centrar en estas últimas proteínas con una estructura similar denominadas panalérgenos.

Los panalérgenos son proteínas presentes en distintas fuentes alergénicas y responsables de provocar reactividad cruzada entre especies no relacionadas. Este efecto de la reactividad cruzada se produce ante el reconocimiento de distintos alérgenos por un mismo anticuerpo IgE, lo cual es posible ya que la IgE reconoce en la proteína alergénica tan solo un limitado número de aminoácidos, denominado epítomo.

Por ello, si dos proteínas alergénicas provenientes de dos fuentes alergénicas distintas presentan una homología estructural suficiente que propicie la exposición de un mismo epítopo, la IgE específica generada inicialmente frente a dicho epítopo cuando el paciente se expuso a la proteína alergénica proveniente de una fuente alergénica, también reconocerá el mismo epítopo expuesto en otra proteína alergénica presente en otra fuente alergénica cuando el paciente se exponga a ésta última. Este hecho se define como fenómeno de reactividad cruzada (12).

Los panalérgenos son moléculas ubicuas en la naturaleza con una estructura que se ha conservado a lo largo de la evolución, por lo que comparten una gran similitud entre diferentes fuentes. Están distribuidas ampliamente tanto en el reino animal como en el vegetal, presentan funciones biológicas importantes y provocan diferentes síndromes de reactividad cruzada.

Las distintas proteínas panalergénicas se agrupan en familias según sea su estructura y características fisicoquímicas, y esto a su vez condiciona su riesgo a originar reacciones más o menos graves (**Tabla 1**). Por ejemplo, las profilinas que pertenecen a familias con alta labilidad al calor o la digestión producen cuadros más leves y localizados, como son el síndrome de alergia oral; mientras que otras proteínas más resistentes al calor o degradación enzimática, como son las proteínas transportadoras de lípidos, llegan a la circulación sistémica pudiendo producir cuadros graves de anafilaxia.

Tabla 1. Características de los principales panalérgenos.

Alérgeno	Función	Características	Localización	Reactividad cruzada
Profilinas	Proteína del citoesqueleto de las células eucariotas	Termolábil	Casi todas las plantas (pólenes y alimentos)	Pólenes y alimentos
Polcalcina	Unión al calcio		Polen de gramíneas, árboles y malezas	Polisensibilizados a pólenes
Homólogos Bet v I	Proteínas relacionadas con la patogénesis (PRP)	Termolábil. No resiste digestión enzimática ni pH gástrico	Alérgeno mayor del polen de abedul, frutas, frutos secos	Polen de abedul y manzana
Tropomiosina	Músculo de las células eucariotas	Termoestable	Alérgeno mayor de los crustáceos	Marisco, ácaros, insectos y anisakis
Albúmina	Proteína sérica		Leche, carne, epitelios	Epitelios y carnes de mamíferos
Lipocalina	Proteína transportadora		Roedores, leche (blg), epitelios	Epitelios de animales
LTP	Proteína de transferencia de lípidos	Termoestable. Resiste proteólisis	Rosáceas, pólenes	Anafilaxia por alimentos
Vicilinas	Proteínas de depósito	Termoestable. Resiste proteólisis	Legumbres y frutos secos	Legumbres, frutos secos y especias
Quitinasas	Proteínas de defensa	Termolábil. Resiste proteólisis	Látex, fruta, vegetales	Síndrome látex-frutas

Echevarria Zudaire LÁ. Novedades En Diagnostico Y Prevención Alergia Alimentaria. Curso Actualización AEPAP 2018. 2018;145-57

La denominación de los diferentes componentes alergénicos se realiza según la International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Sub-Committee (IUIS), de forma que las tres primeras letras corresponden al nombre en latín de la fuente alergénica, la cuarta representa la primera letra del segundo nombre de la fuente y finalmente se añade un número indicando el orden en el que fueron identificados los componentes; un ejemplo sería el panalérgeno Ara h 9, presente en el cacahuete, cuyo nombre en latín es *Arachis hipogea*.

6.3 SÍNDROME DE REACTIVIDAD CRUZADA

El concepto de reactividad cruzada hace referencia a la presencia de manifestaciones clínicas alérgicas al entrar en contacto con una fuente alergénica sin que se haya producido una exposición previa a ésta. Uno de los factores fundamentales para que este fenómeno se lleve a cabo es la similitud secuencial entre proteínas de diferentes fuentes alergénicas, responsables de esta interacción, lo que ocurre entre las proteínas incluidas en las diferentes familias de panalérgenos anteriormente descritas. La expresión clínica de los pacientes que presentan síndromes de reactividad cruzada varía mucho, ya que depende de factores como la alergenicidad de la proteína, su composición físico-química, temperatura, pH, además de factores ambientales como las condiciones de conservación y almacenaje, el grado de maduración del alimento, el nivel de exposición al alérgeno, etc (13).

Se pueden dar síndromes de reactividad cruzada entre alérgenos inhalantes y alimentos, lo cual suele ocurrir en pacientes sensibilizados a aeroalérgenos, principalmente pólenes, ácaros o epitelios de modo que estos pacientes desencadenan una reacción alérgica al entrar en contacto con determinados alimentos vegetales o animales, no relacionados biológicamente. Por otro lado, también se han descrito síndromes de reactividad cruzada entre alimentos vegetales de familias taxonómicamente relacionadas.

El presente estudio se ha centrado en analizar una familia de alérgenos con alta prevalencia en el área mediterránea denominada LTP (del inglés, *Lipid Transfer Protein*), responsables de provocar síndromes de reactividad cruzada que pueden ser de alta gravedad para el paciente.

6.4 ALERGIA A LTP

Las LTP están constituidas por una familia de proteínas ampliamente distribuidas en el reino vegetal y altamente conservadas filogenéticamente que intervienen en funciones esenciales de las plantas como la formación de la cutícula y la defensa frente a patógenos.

Actualmente la alergia a las LTP es la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos de países del área mediterránea, así como la causa más frecuente de reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

Las LTP son proteínas de 90 a 95 aminoácidos y 9 kDa de peso que poseen una estructura muy compacta estabilizada por 4 puentes disulfuro. Estas características estructurales, le confieren una gran resistencia a la temperatura, pH ácido y digestión enzimática, por lo que se comportan como verdaderos alérgenos alimentarios, capaces de inducir sensibilización por vía digestiva (14).

Fueron descritas por primera vez a principios de los años 90, identificándose como los principales alérgenos de las frutas rosáceas en España e Italia.

Posteriormente se han identificado proteínas pertenecientes a la familia de las LTP en:

- Otras frutas: kiwi, naranja, mandarina, limón, plátano, mora, granada, etc.
- Frutos secos: avellana, nuez, semilla de girasol, castaña.
- Leguminosas: cacahuete, lenteja, alubias.
- Vegetales: tomate, lechuga, espárrago, apio, cebolla, zanahoria, brócoli, etc.
- Cereales: trigo, maíz, arroz, cebada, espelta

Se encuentran mayoritariamente en la superficie externa de los alimentos, mientras que la cantidad en la pulpa se reduce, por lo que muchos pacientes sensibilizados a LTP toleran las frutas peladas.

Es característica la distribución geográfica de la alergia a LTP, predominando en el área mediterránea, donde Pru p 3 (LTP de melocotón) es el principal alérgeno responsable. La hipótesis más aceptada para la explicación de esta distribución es por la sensibilización primaria a LTP a través de pólenes como el de *Artemisia*.

Entre las diferentes especies de LTP se observa una identidad del 30- 95%, debido a que todas ellas conservan 8 residuos de cisteína con los que forman 4 puentes disulfuro, los cuales aportan a la proteína una estructura terciaria característica. Esta identidad es responsable de que exista una gran reactividad cruzada entre alimentos, tanto relacionados como no relacionados taxonómicamente y que, como consecuencia, provoca una gran limitación en el número de alimentos que pueden ingerir estos pacientes (15).

Los pacientes sensibilizados a las LTP presentan un perfil muy heterogéneo de modo que existen pacientes únicamente sensibilizados a vegetales ricos en LTP, principalmente a frutas rosáceas como el melocotón (Pru p 3), mientras que otros pueden estar sensibilizados únicamente a alérgenos del polen y finalmente un tercer grupo de pacientes en los que se puede desencadenar una reacción alérgica a alimentos que contengan LTP en un contexto de sensibilización a estas proteínas presentes en el polen.

Esta sensibilización puede provocar una amplia variedad de síntomas, desde síndrome de alergia oral hasta síntomas digestivos o sistémicos, incluyendo la anafilaxia. La gravedad de la sintomatología clínica, la asociación a cofactores y la dificultad de prever a cuántas proteínas LTP está sensibilizado un paciente, hacen de esta población un grupo de pacientes con alergia alimentaria de alto riesgo.

Se ha producido, durante la última década, un avance en el tratamiento de estos pacientes desde el campo de la inmunoterapia específica, administrada por vía oral, sublingual o epicutánea. Los estudios publicados hasta la fecha revelan resultados prometedores, mejorando en estos pacientes la tolerancia a diversos alimentos ricos en LTP. Esta inmunoterapia se indica principalmente en pacientes con reacciones graves o alergias múltiples que conviven con dietas muy restrictivas.

7. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

7.1 IMMUNO CAP ISAC (THERMO FISHER SCIENTIFIC INC.)

Las técnicas para el diagnóstico *in vitro* de IgE específica más frecuentemente usadas son los ensayos tipo Immuno-CAP, en los que la unión antígeno-anticuerpo se revela mediante anticuerpos específicos ligados a un marcador fluorescente, como ya se ha comentado previamente, estas pueden llevarse a cabo mediante plataformas de análisis *singleplex*, en las que sólo es posible analizar la presencia de IgE específica frente una molécula alergénica por ensayo, o multiplex, que permiten la determinación de IgE específica frente a una gran cantidad de componentes alergénicos a la vez. Actualmente se emplean principalmente plataformas basadas en el uso de *microarrays* que contienen un gran número de moléculas alergénicas, tanto específicas como de reactividad cruzada. Estas plataformas permiten un multi-diagnóstico por componentes accesible a profesionales cualificados y son una herramienta informativa, que puede abrir nuevas puertas al actual conocimiento acerca de los mecanismos de sensibilización.

ISAC es un dispositivo comercializado por *ThermoFisher Scientific* cuya abreviatura hace referencia a *Immuno Solid-phase Allergen Chip*. Esta técnica emplea un *microarray* que contiene 112 componentes alergénicos individuales. La matriz sólida que emplea ISAC es una placa de vidrio pretratada sobre la que se encuentran dispuestos los componentes alergénicos. Cada portaobjetos contiene cuatro *microarrays*, cada uno destinado a un paciente. El suero de cada paciente se añade en su *microarray* correspondiente (*Figura 3*).

La IgE específica presente en el suero del paciente se une a estos componentes alergénicos, formando complejos antígeno-anticuerpo que quedan adheridos a la fase sólida de la prueba. Posteriormente, se añaden anticuerpos anti-IgE marcados con fluorocromo. Finalmente, la fluorescencia generada se cuantifica a través de un analizador de *microarrays* (MIA), lo que proporciona valores de IgE proporcionales a dicha fluorescencia. Los datos obtenidos se reportan en unidades ISU (Unidades de Inmunoabsorbancia)

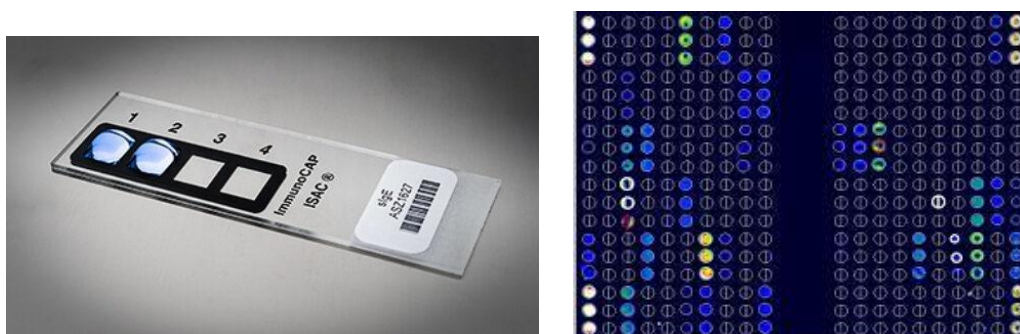


Figura 3. InmunoCAP ISAC. Resultados de la fluorescencia cuantificada a través del software MIA de un solo paciente. (A) Portaobjetos con sus cuatro *microarrays* (B) Resultados de la fluorescencia cuantificada a través del software MIA de un solo paciente.

Lis K, Bartuzi Z. Selected technical aspects of molecular allergy diagnostics. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(7):5481–93.

8. OBJETIVOS

La hipótesis que manejamos es que los pacientes sensibles a más tipos de LTP tienen síntomas más graves. Es decir, que a mayor número de LTP positivas, más síntomas o más graves son estos.

Los objetivos concretos del presente trabajo son:

- 1- Analizar los perfiles de la determinación de IgE específica frente a LTP en pacientes alérgicos polisensibilizados empleando una técnica de cribado de polisensibilización basada en el empleo de un *microarray*.
- 2- Analizar la correlación de los resultados en la determinación de IgE específica frente a LTP en pacientes alérgicos a LTP con las características clínicas del paciente polisensibilizados con la sensibilización a otros alérgenos (inhalantes y alimentarios) empleando una técnica de cribado de polisensibilización basada en el empleo de *microarray*.
- 3- Analizar la correlación de los resultados en la determinación de IgE específica frente a LTP con parámetros clínicos del paciente en lo relativo a tipo de patología y gravedad de esta.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del Trabajo Fin de Grado propuesto se trata de un estudio observacional transversal prospectivo de un grupo de pacientes alérgicos sensibilizados a LTP controlados en el Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. El período para la selección de pacientes será el comprendido entre enero del 2021 y junio del 2024.

El criterio inmunológico de selección será considerar los pacientes en los que se ha realizado la técnica de cribado de polisensibilización ISAC y se les haya realizado la determinación de IgE específica frente a Pru p 3 (LTP del melocotón) mediante fluoroinmunoensayo.

La selección de los pacientes se realizará empleando el Sistema Informático de Laboratorio instalado en los laboratorios del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa ModLab Laboratorio Versión 3.1.01 (Werfen).

En el periodo de tiempo seleccionado el número de pacientes que cumplen el criterio de selección son 76.

9.2 PARÁMETROS CLÍNICOS

Cada paciente incluido en el estudio fue evaluado en relación con los síntomas que experimentaron al entrar en contacto con los alérgenos. Estos síntomas, que abarcan síntomas respiratorios, rinoconjuntivitis y asma, fueron categorizados en cuatro niveles de gravedad: no síntomas, síntomas leves, moderados y graves, que quedan expuestos en la **tabla 2**.

Tabla 2. Grados sintomatología para rinoconjuntivitis y asma

Grado	0	1	2	3
Síntomas	No síntomas	Leve	Moderado	Grave

Además, se ha estudiado la relación entre los niveles de IgE específica frente a Pru p 3 y a otros componentes alérgenos de la familia de las LTP con las de mayor relevancia clínica (tiempo de evolución de la sintomatología; gravedad de la sintomatología respiratoria (rinoconjuntivitis y asma); alergia a alimentos, gravedad de la sintomatología alimentaria – SAO (Síndrome de alergia oral), urticaria, angioedema, cólico abdominal y anafilaxia-, síntomas con frutas, uso de adrenalina auto inyectable; presencia de cofactores – AINEs, ejercicio físico, alcohol, estrés e IECAs).

9.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se ha realizado un estudio descriptivo de todas las variables que forman parte del estudio, mediante la media y desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas que sigan una distribución normal, y mediana y rango intercuartílico si no siguen distribuciones normales, y con frecuencias absolutas y porcentajes si las variables son cualitativas.

En segundo lugar, se ha estudiado la relación entre los niveles de IgE específica frente a Pru p 3 y a otros componentes alérgenos de la familia de las LTP obtenidos en la técnicas de cribado de polisensibilización ISAC con las de mayor relevancia clínica (tiempo de evolución de la sintomatología; síntomas respiratorios –rinoconjuntivitis y asma-; gravedad de la sintomatología respiratoria – rinoconjuntivitis y asma-; alergia a alimentos, gravedad de la sintomatología alimentaria – SAO

(Síndrome de alergia oral), urticaria, angioedema, cólico abdominal y anafilaxia-, uso de adrenalina auto inyectable; presencia de cofactores – AINEs, ejercicio físico, alcohol, estrés e IECAs).

Antes de seleccionar los tests estadísticos a emplear, se ha estudiado la distribución de las variables a analizar para establecer si estas seguían o no una distribución normal aplicando el test *Shapiro-Wilk*, el cual se plantea como hipótesis nula (H0) que los valores sigan una distribución normal. Tras realizar el test, los valores de p obtenidos han sido de <0,001; puesto que son menores al nivel de significación establecido ($p > 0,05$) se ha rechazado la hipótesis nula, lo cual supone que las variables no siguen una distribución normal, por lo que se deben emplear en el análisis estadístico test no paramétricos.

Posteriormente, se ha realizado la prueba U de *Mann-Whitney*, que permite comparar la media de una variable dependiente y determinar si existen diferencias en dos grupos independientes. Se ha empleado para valorar si existen diferencias en la media de los valores de IgE específica frente a Pru p 3 y a otros componentes alérgicos de la familia de las LTP obtenidos en las técnicas de cribado de polisensibilización ISAC en dos grupos de pacientes, con y sin síntomas.

Tras esto se ha realizado el test H de *Kruskal-Wallis*, que permite comparar la varianza de la mediana de una variable entre varios grupos. En este caso se ha empleado para determinar si había diferencias entre los grupos divididos según la gravedad de su sintomatología y el número de LTPs que habían resultado positivas en las diferentes técnicas. A la hora de determinar entre que grupos se observaron diferencias significativas, se ha realizado el análisis post-hoc denominado de *Dwass-Steel-Critchlow-Fligner* (DSCF) en el que se han comparado dos a dos los diferentes grados de sintomatología analizando si se observaban diferencias significativas en cuanto al número de LTP positivas.

Para el análisis estadístico el nivel de significación se fija en $p < 0,05$ y los paquetes de *software* empleados han sido Excel 2010 Office 365 (*Microsoft*) con licencia de la Universidad de Zaragoza y *JAMOVI* de uso libre.

9.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio realizado en el presente trabajo ha obtenido el informe dictamen favorable desde el Comité de Ética de la Investigación Clínica de la Comunidad de Aragón (CEICA) con el número de acta N° 08/2025 (código del proyecto: C.I. PI25/203). Se adjunta en **Anexo 1**.

Al tratarse de un estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte de pacientes alérgicos polisensibilizados controlados en el Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en el los datos que se van a emplear provienen de las pruebas realizadas en el Servicio de Inmunología de dicho Hospital obtenidos a través de la base de datos *Modulab* Laboratorio Versión 3.1.01 (*Werfen*) durante el seguimiento de dichos pacientes, datos que se someterán a un proceso de pseudoanonimización, no se considera necesario la solicitud del consentimiento informado.

10. RESULTADOS

10.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se han analizado los 76 pacientes para las variables clínicas relacionadas con la gravedad de sintomatología respiratoria: síntomas respiratorios generales, gravedad de rinoconjuntivitis y asma. Los resultados se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Análisis descriptivo de síntomas respiratorios y gravedad de las manifestaciones alérgicas.

	Síntomas respiratorios	Gravedad rinoconjuntivitis	Gravedad asma
N	76	76	76
Perdidos	0	0	0
Media	1,54	1,55	0,921
Mediana	1,00	1,00	1,00
Desviación estándar	1,22	1,35	1,08
RIC	2,00	3,00	1,25
Mínimo	0	0	0
Máximo	3	4	3

La variable síntomas respiratorios ha mostrado una media de 1,54 y una mediana de 1, con una desviación estándar (DE) de 1,22 y un rango intercuartílico (RIC) de 2. Estos valores indican una distribución ligeramente asimétrica hacia la derecha, con una mayoría de pacientes presentando síntomas leves, aunque existe cierta variabilidad en la intensidad clínica.

En cuanto a la gravedad de la rinoconjuntivitis, la media obtenida ha sido de 1,55, con una mediana de 1, una DE de 1,35 y un RIC de 3. Esta variable es la que muestra mayor dispersión, lo que sugiere una amplia variabilidad en la afectación clínica de los pacientes, con casos que van desde ausencia de rinoconjuntivitis hasta formas graves.

Respecto a la gravedad del asma, se ha obtenido una media de 0,92 y una mediana de 1, con DE de 1,08 y RIC de 1,25. La distribución sugiere que la mayoría de los casos presentan formas leves o ausencia de asma, aunque se han identificado algunos pacientes con mayor gravedad.

Estas variables, al tratarse de escalas ordinales, serán utilizadas posteriormente en análisis no paramétricos para explorar su asociación con otras variables. En relación con los valores de IgE total se ha observado una media de 873 kU/L y una mediana de 394 kU/L, con una desviación estándar de 1816. Esta marcada diferencia entre media y mediana, junto con una desviación estándar elevada, indica una distribución altamente asimétrica, con valores extremos que elevan la media. El rango intercuartílico (RIC) obtenido es de 856, y los valores oscilan entre un mínimo de 20,8 y un máximo de 14,700, lo que refuerza la presencia de una fuerte dispersión en los datos.

Para la IgE específica frente a Pru p 3, la media es de 19,6 kU/L y la mediana de 9,64 kU/L, con una desviación estándar de 25,8. Nuevamente, se observa asimetría positiva, aunque menos pronunciada que en la IgE total. El rango de valores va desde 0,280 hasta 100 kU/L, con un RIC de 20,2.

El cociente entre IgE específica y total tiene una media de 5,85 y una mediana de 2,28, con una desviación estándar de 6,86, mostrando también dispersión y asimetría.

Este indicador es útil para valorar la proporcionalidad de la sensibilización específica respecto a la IgE total, y permite identificar sujetos que, a pesar de tener una IgE total baja, presentan una sensibilización significativa a Pru p 3.

El test de normalidad de *Shapiro-Wilk* ha sido aplicado a las tres variables, y en todos los casos el valor p fue < 0,001, lo que indica que ninguna de las variables sigue una distribución normal. Este hallazgo es relevante para la selección de pruebas estadísticas posteriores, orientando hacia el uso de test no paramétricos.

Los datos recogidos en la **tabla 4** muestran que existe una alta variabilidad y asimetría en los niveles de IgE total y específica frente a Pru p 3, lo que sugiere perfiles inmunológicos muy heterogéneos entre los pacientes del estudio.

Tabla 4. Resultados análisis descriptivo IgE, Pru p 3 y ratio Pru p 3/IgE

	IgE	Pru p 3	Ratio Pru p 3/tIgE
N	76	76	76
Perdidos	0	0	0
Media	873	19,6	5,85
Mediana	394	9,64	2,28
Desviación estándar	1816	25,8	6,96
RIC	856	20,2	8,16
Mínimo	20,8	0,280	0,0300
Máximo	14700	100	30,1
W de Shapiro-Wilk	0,407	0,700	0,787
Valor p de Shapiro-Wilk	< 0,001	< 0,001	< 0,001

10.2 ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE VALORES DE IGE Y LA CLÍNICA

Se ha realizado el test estadístico no paramétrico *U de Mann-Whitney*, para determinar si existen diferencias significativas, entre el grupo de pacientes con y sin síntomas, en las medias de los valores absolutos de la principal LTP seleccionada, Pru p 3. El resultado obtenido ($p = 0,995$) indica que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al grado de sensibilización a esta LTP.

Por otro lado, se ha aplicado también el test estadístico de *H de Kruskal-Wallis* con el objetivo de analizar si existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IgE específica frente a Pru p 3 según la gravedad clínica de distintas manifestaciones alérgicas como rinoconjuntivitis y asma. Los valores de p para cada categoría de síntomas son > 0,05 ($p=0,270/ p=0,961$) por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula (H_0). Esto quiere decir que no hay suficiente evidencia para afirmar que haya diferencias entre los diferentes grados de sintomatología tanto de la rinoconjuntivitis y asma.

Con el objetivo de evaluar la relación entre la IgE específica frente a Pru p 3 y distintas variables clínicas de interés en pacientes con sospecha o diagnóstico de alergia alimentaria o respiratoria, se ha planteado un enfoque basado en modelos de regresión logística binomial (**figura 4**). Esta elección metodológica permite estimar *la odds ratio (OR)* e identificar asociaciones entre una variable independiente continua y una serie de variables clínicas dicotómicas o categóricas, interpretando los resultados mediante sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y los valores de p-valor correspondientes.

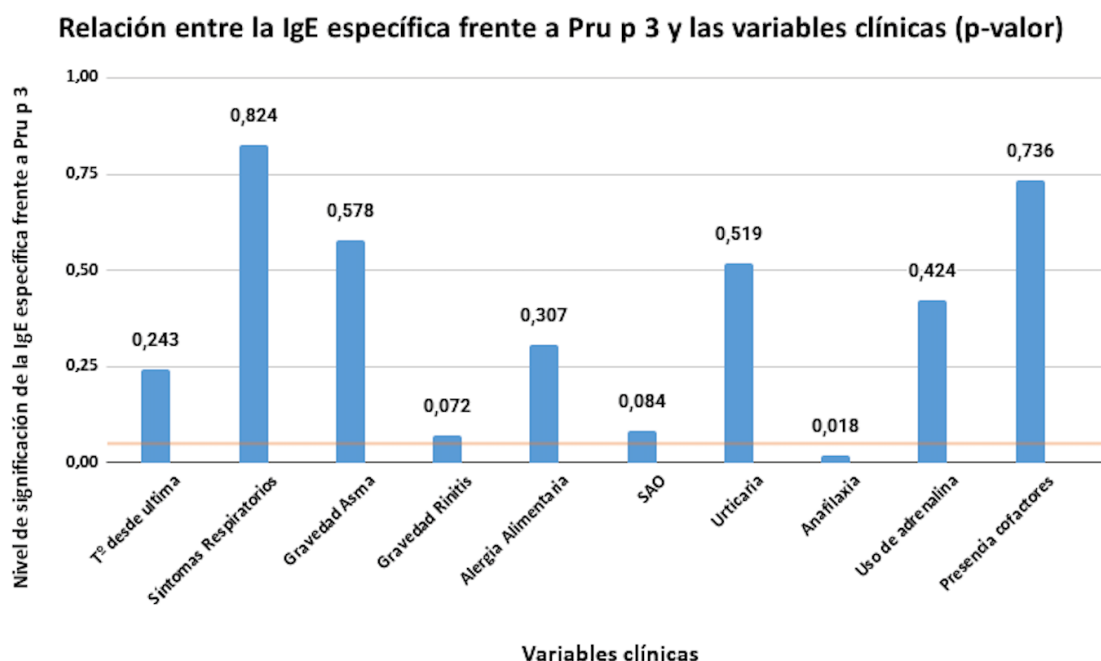


Figura 4. Relación entre la IgE específica frente a Pru p 3 y las variables clínicas.

No obstante, una vez llevada a cabo la comparación sistemática entre la variable independiente, IgE específica a Pru p 3, y las variables clínicas que se consideran dependientes, se ha concluido que la mayoría de las asociaciones no son estadísticamente significativas.

Específicamente, las únicas variables dependientes que reflejan una asociación estadísticamente significativa con la IgE específica frente a Pru p 3 son:

1. Anafilaxia, con p-valor de 0,018, se observa como la única variable con una asociación estadísticamente significativa ya que está por debajo del umbral de $p < 0,05$. El resultado apoya una potencial relación entre niveles elevados de IgE específica frente a Pru p 3 y la presencia de reacciones anafilácticas, lo cual es clínicamente relevante y está en línea con lo recogido por estudios previos.
2. Síntomas con frutas, con p-valor de 0,069, cercano al umbral de significación: sugiere una posible relación que podría confirmarse con una muestra mayor.
3. Gravedad de la rinitis, con p-valor de 0,072: indican una tendencia a la asociación, aunque no alcanzan significación estadística convencional.
4. Síndrome de alergia oral (SAO), con p-valor de 0,084: indican también una asociación marginal que podría ser clínicamente relevante si hubiera otros indicadores reseñables.

Por otro lado, en la **tabla 5** la IgE específica frente a Pru p 3 muestra una *razón de odds* (OR) de 0,967, con un valor de $p = 0,029$, lo que indica una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 5. Cálculo de OR y covariables clínicas asociadas

Variable dependiente	p (Pru p 3)	OR (Pru p 3)	Covariable significativa ($p < 0,05$)
Síntomas con frutas	0,064	0,636	Ninguna
SAO	0,100	0,947	Ninguna
Gravedad de rinitis	0,077	0,964	Uso adrenalina ($p = 0,031$)
Anafilaxia	0,029	0,967	Uso adrenalina ($p = 0,031$)

En el análisis global, el modelo con mejor ajuste fue el de *síntomas con frutas*, lo que indica que el conjunto de predictores incluidos explica una proporción considerable de la variabilidad de la variable dependiente. Sin embargo, la IgE frente a Pru p 3 no alcanza la significación estadística en este caso ($p = 0,064$), aunque sí muestra una tendencia negativa ($OR < 1$), al igual que en el resto de modelos.

Uno de los hallazgos más relevantes del estudio fue la utilidad del cociente entre IgE total e IgE específica frente a Pru p 3 (ratio IgE total/Pru p 3) como marcador inmunológico compuesto. A diferencia de los niveles absolutos, esta ratio mostró una relación estadísticamente significativa tanto con la presencia de síntomas respiratorios ($p = 0,018$) como con los síntomas alimentarios ($p = 0,016$). Además, aunque no alcanzó el umbral de significación en el análisis de síntomas tras consumo de frutas ($p = 0,096$), sí mostró una tendencia cercana, con un tamaño del efecto moderado. Estos datos sugieren que el cociente entre IgE total y específica tiene un valor clínico superior al de cada parámetro por separado, permitiendo discriminar mejor los perfiles inmunológicos con riesgo clínico activo.

En el análisis de la relación entre sensibilización a distintas LTPs y sintomatología clínica mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se identificaron asociaciones significativas especialmente en relación con los síntomas alimentarios y, en particular, los desencadenados por la ingesta de frutas. Dentro de estos, la sensibilización a Jur r 3 ($p < 0,001$) fue la que mostró una asociación más fuerte.

Asimismo, Cor a 8 ($p = 0,002$), Art v 3 ($p = 0,010$), Pla a 3 ($p = 0,007$), Ara h 9 ($p = 0,027$) y Pru p 3 ($p = 0,010$) mostraron también asociaciones estadísticamente significativas con síntomas tras el consumo de frutas. En el caso de los síntomas alimentarios generales, se encontró una relación significativa únicamente con la sensibilización a Cor a 8 ($p = 0,021$), mientras que para el resto de LTPs analizadas no se alcanzó significación estadística.

En cuanto a los síntomas no alimentarios (incluyendo manifestaciones respiratorias y cutáneas inespecíficas), la sensibilización a Jur r 3 fue la única que alcanzó significación estadística ($p = 0,014$). Además, se observaron tendencias cercanas a la significación para Pla a 3 ($p = 0,078$) y para el número absoluto de LTP positivas ($p = 0,077$).

Respecto a la clínica respiratoria, el único alérgeno que mostró una asociación estadísticamente significativa fue Ole e 7 ($p = 0,042$), una LTP presente en el polen del olivo.

Finalmente, el número total de sensibilizaciones a LTPs acumuladas también se asoció con el riesgo clínico. El análisis mostró una relación significativa entre el número de LTP positivas y la probabilidad de presentar síntomas con fruta ($p = 0,003$), así como con el tipo de sintomatología clínica ($p = 0,005$ en grado 1; $p = 0,020$ en grado 2).

En la **tabla 6** se adjuntan los resultados más relevantes del presente estudio con el fin de facilitar una interpretación clara y concisa de los hallazgos principales.

Tabla 6. Asociaciones estadísticamente significativas del estudio.

Variable o Comparación	p-valor	Interpretación clínica
IgE específica a Pru p 3 vs Anafilaxia	0,018	Asociación significativa; niveles altos se asocian a mayor riesgo de anafilaxia
Cociente IgE total/Pru p 3 vs síntomas resp.	0,018	Asociación significativa; el cociente discrimina mejor la clínica respiratoria
Cociente IgE total/Pru p 3 vs síntomas alim.	0,016	Asociación significativa con síntomas alimentarios
Jur r 3 vs síntomas con fruta	< 0,001	Asociación muy significativa; fuerte implicación en clínica alimentaria
Cor a 8 vs síntomas con fruta	0,002	Asociación significativa con sintomatología tras frutas
Pru p 3 vs síntomas con fruta	0,010	Asociación significativa; confirma su papel clínico en alergia a frutas
Ole e 7 vs síntomas respiratorios	0,042	Asociación significativa con clínica respiratoria (polen de olivo)
Nº total de LTP positivas vs síntomas fruta	0,003	Cuanto más LTPs sensibilizadas, mayor probabilidad de síntomas tras fruta
Nº total de LTP positivas vs gravedad clínica	0,005/0,020	Relación significativa con mayor gravedad clínica (grados 1 y 2)

11. DISCUSIÓN

11.1 ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES DE IGE Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En este estudio se han analizado los datos de 76 pacientes con sospecha o diagnóstico de alergia respiratoria y/o alimentaria, enfocándose en la relación entre la sensibilización inmunológica a la proteína Pru p 3 y la manifestación clínica de síntomas, tanto respiratorios como alimentarios. Las variables clínicas evaluadas incluyen síntomas respiratorios, gravedad de rinoconjuntivitis, asma, así como niveles de IgE total, IgE específica frente a Pru p 3 y su cociente relativo.

Desde el punto de vista descriptivo, se ha observado una predominancia de síntomas respiratorios leves y una amplia dispersión en la gravedad de la rinoconjuntivitis. Las distribuciones de IgE total y específica mostraron una elevada asimetría, destacando una gran heterogeneidad inmunológica entre los pacientes. Ninguna de las variables inmunológicas ha presentado una distribución normal, lo que motivó el uso de estadística no paramétrica.

Los análisis bivariantes (*Mann-Whitney* y *Kruskal-Wallis*) no han revelado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IgE específica frente a Pru p 3 y la presencia o gravedad de síntomas respiratorios, rinoconjuntivitis y asma. Tampoco se han encontrado asociaciones significativas en la mayoría de los modelos de regresión logística binaria aplicados.

No obstante, sí se ha obtenido una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de IgE específica a Pru p 3 y la presencia de anafilaxia ($p = 0,018$ en el modelo bivariante; $p = 0,029$ en el modelo multivariante), lo que refuerza su relevancia como posible marcador pronóstico en alergias alimentarias graves. Este resultado es clínicamente relevante y refuerza el papel de Pru p 3 como marcador de riesgo para reacciones alérgicas graves, lo que está en consonancia con la literatura científica que la vincula con cuadros sistémicos e incluso anafilácticos en pacientes sensibilizados a LTPs. Este hallazgo tiene implicaciones prácticas importantes, ya que puede justificar la prescripción de adrenalina autoinyectable en pacientes con sensibilización a esta proteína, incluso aunque hayan tenido síntomas clínicos limitados (16).

El uso de adrenalina autoinyectable ha emergido como una covariable significativa en los modelos multivariantes de rinoconjuntivitis grave y anafilaxia, indicando su papel como marcador de severidad clínica.

El presente estudio ha tenido como objetivo explorar la posible relación entre la sensibilización inmunológica a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) especialmente Pru p 3, considerada la LTP prototipo, y distintas manifestaciones clínicas en un grupo de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de alergia alimentaria y/o respiratoria (17).

Uno de los hallazgos más consistentes ha sido la ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de IgE específica frente a Pru p 3 y la presencia de síntomas respiratorios, rinoconjuntivitis o asma. Esto fue confirmado tanto mediante pruebas bivariantes no paramétricas (*Kruskal-Wallis* y *Mann-Whitney*) como en modelos multivariantes de regresión logística. Esta falta de relación directa podría explicarse por varios factores. En primer lugar, Pru p 3 y otras LTPs se han descrito principalmente como responsables de reacciones sistémicas o digestivas, no respiratorias. Además, la elevada heterogeneidad inmunológica de la muestra, evidenciada en la dispersión de los niveles de IgE total y específica, podría haber atenuado asociaciones más claras.

Asimismo, se detectaron tendencias cercanas a la significación estadística en variables como síntomas tras el consumo de frutas ($p = 0,064$), gravedad de rinoconjuntivitis ($p = 0,077$) y alergia oral ($p = 0,100$). Aunque estos resultados no alcanzan el umbral clásico de significación ($p < 0,05$), apuntan hacia patrones clínicos que podrían confirmarse con una muestra de mayor tamaño. Estas asociaciones sugerentes indican que Pru p 3 podría estar implicada de forma más amplia en distintos perfiles clínicos, no limitándose únicamente a la clínica digestiva o anafiláctica.

Una de las variables inmunológicas más interesantes fue la ratio entre IgE total e IgE específica frente a Pru p 3. Aunque los niveles absolutos de IgE total y específica por separado no fueron estadísticamente discriminativos en muchas comparaciones, la ratio IgE total/Pru p 3 sí mostró diferencias significativas en relación con la gravedad respiratoria ($p = 0,018$) y con síntomas alimentarios ($p = 0,016$). Este hallazgo sugiere que no solo es importante la cantidad absoluta de IgE específica, sino también su proporción respecto a la IgE total, lo que puede reflejar un perfil inmunológico más orientado hacia una respuesta clínica activa (18).

Los resultados del presente estudio indican que, si bien la IgE total por sí sola no discrimina entre pacientes sintomáticos y asintomáticos, tanto la IgE específica a Pru p 3 como su cociente con la IgE total, junto con la presencia de sensibilización múltiple a LTPs, son variables inmunológicas con valor clínico pronóstico. Además, ciertas LTPs como Jur r 3 y Cor a 8 emergen como posibles biomarcadores de mayor peso clínico, especialmente en la clínica alimentaria asociada al consumo de frutas.

En cuanto al análisis específico del test de *Kruskal-Wallis* para evaluar la asociación entre distintas LTPs y la clínica destacan Jur r 3 y Cor a 8 no solo por su significación estadística, sino también por el tamaño del efecto, lo que apunta a su relevancia como posibles biomarcadores de riesgo clínico. En el caso de Jur r 3 su fuerte asociación podría explicarse por fenómenos de reactividad cruzada o por la polisensibilización de los pacientes más graves (18).

En el caso de los síntomas alimentarios generales, se encontró una relación significativa únicamente con la sensibilización a Cor a 8 ($p = 0,021$), mientras que para el resto de LTPs analizadas no se alcanzó significación estadística.

En cuanto a los síntomas no alimentarios (incluyendo manifestaciones respiratorias y cutáneas inespecíficas), la sensibilización a Jur r 3 fue la única que alcanzó significación estadística ($p = 0,014$). Además, se observaron tendencias cercanas a la significación para Pla a 3 ($p = 0,078$) y para el número absoluto de LTP positivas ($p = 0,077$), lo que sugiere que la carga inmunológica acumulada, más que la sensibilización a una LTP aislada, podría contribuir a la expresión clínica de síntomas respiratorios leves o inespecíficos.

Otro de los hallazgos relevantes del presente estudio fue la asociación entre el número total de sensibilizaciones acumuladas a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) y el riesgo clínico de desarrollar síntomas alérgicos (19). Específicamente, se observó que a mayor número de LTPs frente a las que un individuo presentaba sensibilización, mayor era la probabilidad de manifestar sintomatología clínica, especialmente tras el consumo de frutas. Esta relación fue estadísticamente significativa ($p = 0,003$), lo que sugiere que la carga total de sensibilización actúa como un factor de riesgo relevante, posiblemente al reflejar una activación más extensa del sistema inmunológico frente a múltiples epítomos estructuralmente similares.

Asimismo, esta asociación no se limitó únicamente a la presencia de síntomas, sino que también se evidenció una relación con la gravedad del cuadro clínico. En el análisis estratificado según el grado de severidad, el número total de LTPs positivas se asoció significativamente con los síntomas de grado 1 ($p = 0,005$) y grado 2 ($p = 0,020$), lo que respalda la hipótesis de que una mayor polisensibilización podría contribuir a un fenotipo clínico más expresivo o persistente. Este patrón sugiere que la sensibilización

múltiple no solo incrementa el riesgo de reacción, sino que también puede influir en la intensidad del cuadro, potencialmente debido a mecanismos de reactividad cruzada más amplios o a una menor tolerancia inmunológica.

Estos hallazgos refuerzan el valor del número de sensibilizaciones como marcador inmunológico compuesto, proporcionando una visión más global del riesgo clínico que puede no captarse al analizar únicamente sensibilizaciones individuales. La cuantificación de la carga de sensibilización a LTPs podría, por tanto, representar una herramienta útil en la estratificación del riesgo, la toma de decisiones clínicas y la orientación de medidas preventivas, especialmente en pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas o múltiples sensibilizaciones alimentarias.

En el caso de la clínica respiratoria, la única LTP que mostró una asociación estadísticamente significativa fue Ole e 7 (*Olea europaea*, olivo), con $p = 0,042$. Este hallazgo reafirma el papel de algunos pólenes como fuente directa de sensibilización respiratoria, más allá de la reactividad cruzada con alimentos. Dado que el olivo es un alérgeno muy prevalente en regiones mediterráneas, su implicación en síntomas respiratorios directos podría tener importancia diagnóstica y terapéutica. Otras LTP como Tria a 14, Pru p 3 y Ara h 9 mostraron asociaciones no significativas, pero con tamaños del efecto moderados, lo que sugiere que podrían tener un papel secundario o estar implicadas en pacientes polisensibilizados.

Los resultados obtenidos en este trabajo guardan una estrecha relación con los hallazgos previamente descritos en la literatura científica, especialmente en lo referente a la asociación entre el nivel de sensibilización a proteínas transportadoras de lípidos (LTP) y la gravedad clínica de las reacciones alérgicas (16, 19).

En el estudio de Asero et al., se observó que los pacientes con niveles más elevados de IgE específica frente a Pru p 3 presentaban una mayor prevalencia de alergia a determinados frutos secos como la nuez, avellana y cacahuete. Además, aunque encontraron diferencias en los niveles de IgE específica entre pacientes alérgicos y tolerantes, no se hallaron diferencias significativas entre aquellos con clínica exclusivamente oral y los que presentaron reacciones sistémicas. Estos resultados contrastan parcialmente con los obtenidos en el presente trabajo además de coincidir con las observaciones de Scala et al y Ruano Zaragoza et al en las que la sensibilización a 5 o más LTP incrementan el riesgo de anafilaxia. Esta discrepancia podría deberse a diferencias en el diseño metodológico, tamaño muestral, criterios diagnósticos o distribución de alimentos implicados en cada cohorte (17,19,20).

Por otro lado, los resultados de este estudio son concordantes con los publicados por Rossi et al., quienes también evidenciaron una correlación directa entre los niveles de IgE específica frente a Pru p 3 y la gravedad de la sintomatología clínica en pacientes alérgicos al melocotón. En dicha investigación, se destacó que los pacientes con síntomas sistémicos presentaban niveles significativamente más altos de IgE específica en comparación con aquellos con clínica más leve, sugiriendo que la sensibilización a esta molécula puede actuar como un marcador de riesgo de reacciones graves. Este hallazgo se ve respaldado por nuestros resultados, en los que también se objetiva una relación entre la gravedad clínica y los niveles de sensibilización a LTP (21).

Sin embargo, es importante matizar que, al igual que concluyen tanto Asero como Rossi en sus estudios, los niveles de IgE específica, si bien aportan información relevante, no permiten por sí solos predecir con exactitud la gravedad de las reacciones alérgicas. Esto indica que deben existir otros factores inmunológicos, genéticos o ambientales que modulen la respuesta clínica del paciente ante la exposición a un alérgeno, y cuya identificación será clave para mejorar la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas.

En conjunto, los resultados del presente estudio indican que, si bien la IgE total por sí sola no discrimina entre pacientes sintomáticos y asintomáticos, tanto la IgE específica a Pru p 3 como su cociente con la IgE total, junto con la presencia de sensibilización múltiple a LTPs, son variables inmunológicas con valor clínico pronóstico. Además, ciertas LTPs como Jur r 3 y Cor a 8 emergen como posibles biomarcadores de mayor peso clínico, especialmente en la clínica alimentaria asociada al consumo de frutas. Estos hallazgos resaltan la importancia de incorporar perfiles moleculares específicos para mejorar la precisión diagnóstica y el manejo personalizado de la alergia alimentaria mediada por LTP.

11.2 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta una serie de fortalezas metodológicas y clínicas que refuerzan la validez de sus hallazgos, aunque también existen limitaciones inherentes a su diseño y contexto que deben ser consideradas al interpretar los resultados.

Una de las principales fortalezas es el enfoque molecular preciso, basado en la determinación de IgE específica frente a múltiples proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), incluidas Pru p 3, Cor a 8, Jur r 3 o Art v 3. Esto permite ir más allá del diagnóstico convencional basado en extractos completos, proporcionando una visión más detallada del perfil inmunológico de cada paciente. La identificación de sensibilizaciones específicas ha permitido analizar asociaciones clínicas concretas y relevantes con distintos tipos de síntomas (respiratorios, digestivos, sistémicos, etc.), aportando valor al campo de la alergología de precisión.

Asimismo, destaca el uso de herramientas estadísticas no paramétricas adecuadas, como el test de Kruskal-Wallis, en respuesta a la falta de normalidad en la distribución de variables como la IgE total o específica. Esto garantiza una interpretación robusta y válida de los datos, ajustada a las características reales de la muestra. El análisis también incluye medidas del tamaño del efecto (ϵ^2), lo que permite valorar no sólo la significación estadística, sino también la magnitud clínica de las diferencias encontradas.

Otra fortaleza relevante es la evaluación simultánea de múltiples variables clínicas, lo que ha permitido observar patrones de asociación complejos, y no centrarse únicamente en un síntoma o tipo de alergia. De esta forma, el estudio aporta información sobre la expresión clínica de la sensibilización a LTPs en distintas mucosas (digestiva, respiratoria, cutánea), identificando también el papel de la polisensibilización como factor de riesgo. En ese sentido, el análisis del número total de LTPs positivas y del cociente IgE total/IgE específica a Pru p 3 como variables inmunológicas compuestas, representa una aportación original con potencial aplicación pronóstica.

No obstante, el estudio presenta también algunas limitaciones. La principal es el tamaño muestral relativamente reducido ($n = 76$), lo cual limita la potencia estadística y puede haber impedido detectar asociaciones más sutiles en variables con mayor dispersión. Algunas tendencias clínicamente sugerentes no alcanzaron significación, lo que podría cambiar en estudios con mayor número de participantes.

El diseño transversal constituye otra limitación importante, ya que impide establecer relaciones de causalidad o evolución temporal entre la sensibilización inmunológica y la aparición o progresión de síntomas clínicos. Sería necesario realizar estudios longitudinales para confirmar si ciertos perfiles de sensibilización se asocian con un mayor riesgo futuro de anafilaxia o desarrollo de nuevas manifestaciones clínicas.

Tampoco se han incluido factores ambientales, dietéticos o de estilo de vida que podrían modular la expresión clínica de la alergia, como el tipo de alimentación, estacionalidad, contaminación ambiental, estrés o tratamientos previos, lo que puede introducir factores de confusión no controlados.

Finalmente, el hecho de que los pacientes procedan de un ámbito asistencial especializado puede generar un sesgo de selección, ya que es más probable que presenten síntomas más graves o perfiles complejos, lo que limita la generalización de los resultados a poblaciones más amplias o menos seleccionadas.

En conjunto, estas fortalezas y limitaciones deben considerarse de forma equilibrada. Si bien los resultados deben interpretarse con prudencia, especialmente en cuanto a su aplicabilidad general, el estudio aporta datos valiosos y clínicamente relevantes, que abren nuevas líneas de investigación en la evaluación inmunológica avanzada y en la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de alergia alimentaria o respiratoria mediada por LTPs.

12. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. Existe una alta variabilidad inmunológica, ya que los niveles de IgE total y específica presentan distribuciones altamente asimétricas y dispersas, lo que refleja perfiles inmunológicos heterogéneos entre los pacientes.
2. La IgE específica frente a Pru p 3 se asocia de forma significativa con la anafilaxia, lo que apoya su utilidad como marcador en el contexto de reacciones alimentarias graves.
3. La ratio entre IgE total y específica tiene un valor clínico superior al de cada parámetro por separado, permitiendo discriminar mejor los perfiles inmunológicos con riesgo clínico activo.
4. Se detectan tendencias clínicas relevantes, aunque no estadísticamente significativas, entre los niveles de IgE a Pru p 3 y la presencia de síntomas con frutas, gravedad de rinoconjuntivitis y síndrome de alergia oral (SAO), lo que sugiere posibles asociaciones que requieren mayor investigación.
5. La sensibilización a varias LTPs como Cor a 8, Art v 3, Pla a 3, Ara h 9 y Pru p 3 se asocian de forma significativa con síntomas tras consumo de frutas, con tamaños del efecto moderados a elevados.
6. El número total de LTPs positivas y el grado de sensibilización acumulada se correlacionan con un mayor riesgo de anafilaxia, lo que sugiere que la polisensibilización constituye un marcador relevante en la práctica clínica.
7. El número total de sensibilizaciones a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) se relaciona de forma estadísticamente significativa con la gravedad de la clínica alimentaria, sugiriendo que la polisensibilización actúa como un marcador compuesto de mayor riesgo clínico.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Colas Sanz C, Cubero Saldaña J. ¿Qué es la alergia? Importancia de las enfermedades alérgicas. En: Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. Bilbao; 2021. ISBN 978-84-92937-83-7. p. 19-26. www.fbbva.es/alergia
2. Zubeldía Ortuño J. Mecanismos de las reacciones alérgicas. En: Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. Bilbao; 2021. ISBN 978-84-92937-83-7. p. 49-60. www.fbbva.es/alergia
3. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372(5):456-63.
4. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1168-76.
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
6. Chiriac A.M.; Bousquet J. Principles of Allergy Diagnosis. En: Middleton's Allergy Essentials. Elsevier; 2017. p. 117-204.
7. Sanz Larruga ML, Gamboa PM, Fernández J, Oehling A, Labrador Horrillo M. Técnicas de diagnóstico in vitro. En: Dávila González I, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldía Ortuño JM, eds. Tratado de Alergología. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2016. p. 215-36.
8. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine: Part 18 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2015;24(6):185-97.
9. Sato S, Ebisawa M. Precision allergy molecular diagnosis applications in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024;24(3):129-37.
10. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:1.
11. Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2018 Apr 26;11(1):7.
12. Echevarria Zudaire LÁ. Novedades En Diagnostico Y Prevencion Alergia Alimentaria. Curso Actualización AEPAP 2018. 2018; 145-57.
13. Nieto García A, Mazón Ramos A, Pamies Espinosa R, Caballero Gómez L, Oliver Jiménez F, Colomer Hernández N. Implicación clínica de la reactividad cruzada entre alergenos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(3):124-9.
14. Aliaga Mazas Y. El extraño mundo de las alergias. Alergia a proteína LTP. En: AEPap. Congreso de Actualización en Pediatría 2022. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2022. p. 105-12.
15. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(1):6-12.
16. Lyons SA, Datema MR, Le TM, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, et al. Walnut Allergy Across Europe: Distribution of Allergen Sensitization Patterns and Prediction of Severity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):225-35.e10.
17. Ruano-Zaragoza, M., Somoza, M. L., Jiménez-Rodríguez, T. W., Soriano-Gomis, V., González-Delgado, P., Esteban-Rodríguez, A., Palazón-Bru, A., Blanca, M., & Fernández-Sánchez, J. (2021). Lipid Transfer Protein Sensitization: Risk of Anaphylaxis and Molecular Sensitization Profile in Pru p 3-Sensitized Patients. *International archives of allergy and immunology*, 182(5), 425-432.
18. Pascal M, Moreno C, Dávila I, Tabar AI, Bartra J, Labrador M, et al. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). *Clin Transl Allergy*. 2021;11(7):e12052.
19. Scala E, Abeni D, Villella V, Villalta D, Cecchi L, Pravettoni V, et al. Clinical severity of LTP syndrome is associated with an expanded IgE repertoire, FDEIA, FDHIH, and LTP mono reactivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2025;57(3):128-39.

20. Asero R, Arena A, Cecchi L, Conte ME, Crivellaro M, Emiliani F, et al. Are IgE levels to foods other than rosaceae predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(2):149-54.
21. Rossi RE, Monasterolo G, Canonica GW, Passalacqua G. Systemic reactions to peach are associated with high levels of specific IgE to Pru p 3. *Allergy.* 2009;64(12):1795-6.

14. ANEXO 1



Dictamen Favorable

C.I. PI25/203

24 de abril de 2025

CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/04/2025, Acta Nº 08/2025 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Alergia a LTP (Proteínas de Transferencia de Lípidos). Relación entre el perfil de sensibilización y gravedad clínica.

Estudiante: Paula Serrat Marín

Tutores: Carlos Colás Sanz, Luis Martínez Lostao

Versión protocolo: v5, 16/04/2025

Se acepta la exención del consentimiento para la recogida de datos retrospectivos siempre que se cedan seudonimizados a la alumna.

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del trabajo.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (mayo 2025)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2025.04.28
10:23:27 +02'00'

María González Hinjos