



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**ESTUDIO DE ALERGIA AL MARISCO  
EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA**

**TESIS DOCTORAL**

**M<sup>a</sup> de los Ángeles Rico Díaz**

**A Coruña, 2006**

A mi familia

## **Agradecimientos**

He de agradecer a muchas personas el haber llegado al final de este trabajo:

En primer lugar a mi director de tesis Dr. Francisco Javier Peteiro Cartelle, Jefe de la Sección de Alergia del Laboratorio por su ayuda y colaboración.

A mi tutor Dr. Fernando Cordido Carballido.

A las enfermeras del servicio de Alergia y del laboratorio de Alergia: Dña. Finita Roel, Esther Ojea, Elvira Alvarez González y Mercedes Fernández Ramos.

Al personal del Servicio de documentación de la Biblioteca del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña: Dña. Gloria Fernández Borque, Raquel Iglesias Lodeiros, Patrocinio Páez Álvarez, Esperanza Fraga Liste, Ana M<sup>a</sup> Losada Álvarez, Maria Sobrido siempre dispuestas a conseguir cualquier publicación, y a D. Carlos González Guitián, que siempre encuentra la respuesta adecuada.

Al laboratorio Bial Arístegui por su colaboración en la elaboración de los extractos y algunas técnicas de laboratorio.

A todos los que en algún otro momento me han ayudado.

Un agradecimiento muy especial para Dña. Sonia Pértega del Servicio de Estadística, por su inestimable asesoramiento.

Este trabajo ha sido presentado en los siguientes congresos como comunicación:

- Estudio clínico descriptivo de un grupo de población alérgica a mariscos Rico A., Carballas C, Argüelles A, García G, Janeiro J, Ferreiro M XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica 16-19 de setiembre de 2000, Pamplona.
- Study of variables associated to shellfood hypersensitivity Rico A, Martin J, Castro M, Pita S, Pértega S. XXIII Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology 12-16 june, 2004 Amsterdam.

## ÍNDICE

## CONTENIDOS

<b>Índice</b> .....	<b>1</b>
Índice de Tablas.....	9
Índice de Figuras.....	11
<b>1.-Introducción</b> .....	<b>12</b>
1.1.-Introducción.....	14
1.2.-Ámbito del estudio.....	22
<b>2.-Justificación</b> .....	<b>23</b>
<b>3.-Revisión bibliográfica</b> .....	<b>26</b>
3.1.-Definición de alergia al marisco. Generalidades.....	28
3.1.1.-Definición y clasificación de los mariscos.....	28
3.1.2.-Definición de reacción adversa a alimentos.....	29
3.1.3.-Prevalencia de alergia a alimentos.....	30
3.2.-Prevalencia de alergia al marisco.....	31
3.3.-Patogenia.....	35
3.4.-Historia natural.....	38
3.5.-Los alérgenos.....	41
3.5.1.-Generalidades.....	41
3.5.2.-Alérgenos descritos en el marisco.....	42
3.5.2.1.-Alérgenos descritos en la gamba.....	43
3.5.2.2.- Alérgenos descritos en el cangrejo.....	51
3.5.2.3.- Alérgenos descritos en la langosta.....	52
3.5.2.4.- Alérgenos descritos en el percebe.....	53
3.5.2.5.- Alérgenos descritos en la ostra.....	53
3.5.2.6.- Alérgenos descritos en el mejillón.....	55
3.5.2.7.- Alérgenos descritos en el calamar.....	55
3.5.2.8.- Alérgenos descritos en la oreja de mar.....	55
3.5.2.9.- Alérgenos descritos en el caracol.....	56
3.5.2.10.- Alérgenos descritos en la lapa.....	58
3.5.2.11.- Alérgenos descritos en otros gasterópodos.....	59
3.5.3.-Reactividad cruzada.....	60

3.5.3.1.-Tropomiosina.....	64
3.5.3.2.-Arginin-quinasa.....	69
3.6.-Manifestaciones clínicas.....	71
3.6.1.-Urticaria y/o angioedema agudo.....	74
3.6.2.-Síndrome de alergia oral.....	75
3.6.3.-Síntomas respiratorios.....	77
3.6.4.-Síntomas gastrointestinales.....	78
3.6.5.-Síntomas anafilácticos.....	79
3.7.-Patología ocupacional producida por alergia al marisco.....	80
3.8.-Diagnóstico de alergia al marisco.....	85
3.8.1.-Pruebas cutáneas.....	87
3.8.2.-Determinación de IgE específica sérica para los mariscos sospechosos.....	90
3.8.3.-Dieta de eliminación.....	92
3.8.4.-Pruebas de provocación oral.....	92
3.9.-Diagnóstico diferencial.....	96
3.10.-Tratamiento.....	99
<b>4.-Objetivos.....</b>	<b>101</b>
<b>5.-Material y método.....</b>	<b>104</b>
5.1.-Material.....	106
5.1.1.-Pacientes.....	106
5.1.2.-Alérgenos.....	106
5.1.2.1.-Extractos alergénicos utilizados para la realización de las pruebas in vivo.....	106
5.1.2.2.- Extractos alergénicos utilizados para la realización de las pruebas in vitro.....	109
5.2.Método.....	109
5.2.1.Evaluaciones realizadas.....	109
5.2.1.1.-Datos demográficos.....	109
5.2.1.2.-Datos clínicos relevantes.....	109
5.2.1.3.-Pruebas diagnósticas específicas.....	111

5.2.1.3.1.-Conceptos y criterios diagnósticos.....	111
5.2.1.3.2.-Pruebas diagnósticas in vivo.....	113
5.2.1.3.3.-Pruebas diagnósticas in vitro.....	115
5.2.2.-Diseño del estudio.....	117
5.2.2.1 Criterios de inclusión y exclusión de los casos.....	117
5.2.2.2.Criterios de inclusión y exclusión de los controles.	118
5.2.3.-Método estadístico.....	118
5.2.4.-Protocolo de Consentimiento informado.....	119
<b>6.-Resultados.....</b>	<b>120</b>
6.1.-Prevalencia de sensibilización alérgica al marisco.....	122
6.2.-Características demográficas de los pacientes sensibilizados al marisco.....	122
<b>6.3.-Características clínicas de los pacientes sensibilizados al marisco.....</b>	<b>122</b>
6.3.1.-Edad de inicio de las primeras manifestaciones alérgicas al marisco.....	122
6.3.2.-Período de latencia de los síntomas alérgicos.....	123
6.3.3.-Alergia a otros alimentos.....	123
6.3.4.-Antecedentes familiares de alergia al marisco.....	123
6.3.5.-Número de reacciones adversas al marisco.....	123
6.3.6.-Tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según refieren los pacientes.....	124
6.3.7.-Síntomas presentados.....	126
6.3.7.1.-Características de los pacientes que presentaron síntomas cutáneos.....	127
6.3.7.2.-Características de los pacientes que presentaron síntomas respiratorios.....	128
6.3.7.3.-Características de los pacientes que presentaron síntomas digestivos.....	129
6.3.7.4.-Características de los pacientes que presentaron síntomas anafilácticos.....	130

6.3.7.4.1.-Antecedentes personales de clínica de atopia en relación con la presentación de síntomas anafilácticos.....	131
6.3.8.-Manifestaciones clínicas de origen ocupacional.....	131
6.3.9.-Resultados de las pruebas cutáneas con diferentes mariscos.....	131
6.3.9.1.-Concordancia entre las reacciones alérgicas referidas por los pacientes y los resultados de las pruebas cutáneas.....	135
6.3.10.-Sensibilización alérgica a aeroalérgenos.....	138
6.3.11.-Sensibilización alérgica a otros artrópodos.....	138
6.3.12.-Sensibilización alérgica a otros alimentos.....	139
6.3.13.-Resultados de la cuantificación de IgE total y específica séricas.....	139
6.3.14.-Tolerancia.....	141
6.3.15.-Administración previa de inmunoterapia con ácaros.....	143
6.3.16 Valoración diagnóstica final.....	144
6.3.17.-Distribución de las especies de marisco causal según la valoración diagnóstica final.....	145
6.3.18-Probabilidad de ser alérgico a una especie diferente de marisco, en los pacientes alérgicos a un marisco.....	148
<b>6.4.-Características demográficas de los pacientes del grupo control.....</b>	<b>151</b>
6.5.-Características clínicas de los pacientes del grupo control.....	151
6.5.1.-Sensibilización alérgica a aeroalérgenos.....	151
6.5.2.-Sensibilización alérgica a otros artrópodos.....	153
6.5.3.-Sensibilización cutánea al marisco.....	154
<b>6.6.-Casos versus controles</b>	
6.6.1.-Características sociodemográficas.....	155
6.6.2.-Sensibilización a aeroalérgenos y otros artrópodos.....	156
6.6.2.1.-Atopia.....	156
6.6.2.2.-Sensibilización a ácaros.....	157

6.6.2.3.-Sensibilización a cucarachas.....	158
6.6.2.4.-Sensibilización a ácaros y cucarachas.....	159
6.6.2.5.-Sensibilización a mosquitos.....	160
6.6.2.6.-Sensibilización a anisakis.....	161
6.6.2.7.-Manifestaciones clínicas por sensibilización alérgica a aeroalérgenos y otros artrópodos.....	162
6.6.2.8.-Sensibilización cutánea al marisco de características subclínicas.....	162
<b>7.-Discusión.....</b>	<b>163</b>
7.1.-De los datos epidemiológicos.....	165
7.2.-De la prevalencia de sensibilización alérgica al marisco.....	166
7.3.-De las características demográficas de los pacientes sensibilizados al marisco.....	169
7.3.1.-Sexo.....	169
7.3.2.-Edad.....	171
7.4.-Características clínicas del grupo de pacientes sensibilizados al marisco.....	172
7.4.1.-Edad de inicio de las primeras manifestaciones alérgicas al marisco.....	172
7.4.2.- Período de latencia de los síntomas alérgicos.....	173
7.4.3.-Asociación a otras alergias por alimentos.....	175
7.4.4.-Antecedentes familiares de alergia al marisco.....	176
7.4.5.-Número de reacciones adversas al marisco.....	176
7.4.6.-Tipo de marisco implicado en la o las reacciones.....	177
7.4.7.-Síntomas presentados.....	178
7.4.8.-Características de los pacientes con síntomas cutáneos.....	181
7.4.9.-Características de los pacientes con síntomas respiratorios.....	182

7.4.10.-Características de los pacientes con síntomas digestivos.....	186
7.4.11.-Características de los pacientes con síntomas anafilácticos.....	187
7.5.-Resultados de las pruebas cutáneas.....	189
7.6.-Datos clínicos de sensibilización a aeroalérgenos en el grupo de pacientes sensibilizados a marisco.....	193
7.7.-Sensibilización alérgica a aeroalérgenos y artrópodos.....	194
7.7.1.-Atopia.....	194
7.7.2.-Sensibilización a los ácaros.....	195
7.7.3.-Sensibilización alérgica a artrópodos .....	196
7.7.3.1.-Sensibilización a cucarachas.....	196
7.7.4.-Datos de reactividad cruzada con otros artrópodos.....	199
7.8.-Determinación sérica de la Inmunoglobulina IgE total y específica.....	202
7.9.-Tolerancia.....	202
7.10.-Inmunoterapia con ácaros previa.....	203
7.11.-Prevalencia de las diferentes especies de marisco implicadas.....	204
7.12.-Reactividad clínica entre diferentes mariscos.....	206
<b>8.-Conclusiones.....</b>	<b>208</b>
<b>9.- Bibliografía.....</b>	<b>212</b>
<b>10.- Anexos.....</b>	<b>229</b>
10.1.-Plantilla para la recogida de datos.....	231
10.2.-Plantilla para la recogida de los resultados de las pruebas cutáneas con aeroalérgenos.....	232
10.3.-Plantilla para la recogida de los resultados de las pruebas cutáneas con alimentos.....	233
10.4.-Plantilla para la recogida del consentimiento informado.....	234

## Índice de Figuras

Figura 1.Área de influencia Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña.....	22
Figura 2.Distribución de pacientes con prueba cutánea positiva según reacción alérgica previa a los distintos tipos de marisco.....	137
Figura 3.Distribución porcentual de las especies de crustáceos causales en los pacientes según la valoración diagnóstica final.....	146
Figura 4.Distribución porcentual de las especies de moluscos causales en los pacientes según la valoración diagnóstica final.....	147

## Índice de Tablas

Tabla 1.Cantidad de alimentos marinos consumidos en España: año 2000...	15
Tabla 2 Producción pesquera en Galicia: 1999.....	16
Tabla 3.Clasificación de Mariscos.....	17
Tabla 4.Especies de mariscos para los que se ha documentado una reacción alérgica mediada por la IgE.....	37
Tabla 5.Alérgenos descritos en gambas.....	50
Tabla 6.Alérgeno mayor: tropomiosina de crustáceos y moluscos.....	66
Tabla 7.Tropomiosina de artrópodos.....	68
Tabla 8.Listado de tropomiosinas recombinantes.....	69
Tabla 9.Síntomas resultantes de la PDCFP con gamba según Daul.....	73
Tabla 10.Batería de extractos diagnósticos de mariscos.....	87
Tabla 11.Tipo de marisco implicado en la reacciones alérgicas según lo referido por los pacientes.....	125
Tabla 12.Riesgo de reaccionar a diferentes mariscos.....	126
Tabla 13.Distribución de frecuencias de los síntomas de alergia al marisco...	127
Tabla 14.Distribución porcentual del tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según los resultados de las pruebas cutáneas.....	132
Tabla 15.Relación entre la positividad de las pruebas cutáneas a las diferentes especies de mariscos.....	133
Tabla 16.Distribución porcentual de la especie de marisco implicado en las reacciones alérgicas según el resultado de las pruebas cutáneas.....	134
Tabla 17.Concordancia entre las reacciones alérgicas referidas por los pacientes y los resultados de las pruebas cutáneas.....	136
Tabla 18.Porcentaje de sensibilización alérgica a aeroalérgenos y otros artrópodos.....	139
Tabla 19.Resultados de la IgE total y de la IgE específica.....	140
Tabla 20.Relación entre la intensidad de los síntomas y los niveles de IgE específica.....	141
Tabla 21.Porcentajes de pacientes con tolerancia parcial al marisco implicado según los síntomas presentados.....	143
Tabla 22.Frecuencia de ser alérgico a otros crustáceos en los pacientes alérgicos a un crustáceo.....	148

Tabla 23.Frecuencia de ser alérgico a otros moluscos en los pacientes alérgicos a un molusco.....	149
Tabla 24.Frecuencia de ser alérgico a otros moluscos en los pacientes alérgicos a un crustáceo.....	150
Tabla 25.Distribución de los síntomas clínicos por sensibilización a aeroalérgenos.....	152
Tabla 26.Distribución de los síntomas clínicos por sensibilización a ácaros...	153
Tabla 27.Porcentaje de sensibilización alérgica a aeroalérgenos y otros artrópodos.....	154
Tabla 28.Porcentaje de sensibilización alérgica a aeroalérgenos entre los pacientes atópicos del grupo control.....	154
Tabla 29.Características demográficas en el grupo control y en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco.....	155
Tabla 30. Atopia: Casos vs controles: .....	156
Tabla 31.....	156
Tabla 32.Sensibilización a ácaros: casos vs controles.....	157
Tabla 33.....	157
Tabla 34.Sensibilización a cucarachas: casos vs controles.....	158
Tabla 35.....	158
Tabla 36.Sensibilización a ácaros y cucarachas: casos vs controles.....	159
Tabla 37.....	159
Tabla 38.Sensibilización a mosquitos: casos vs controles.....	160
Tabla 39.....	160
Tabla 40.Sensibilización a anisakis: casos vs controles.....	161
Tabla 41.....	161
Tabla 42.Manifestaciones clínicas: casos vs controles atópicos.....	162

## **1.-Introducción**

## 1.1.-INTRODUCCION

El término popular “marisco” denomina a aquellos animales invertebrados acuáticos, generalmente marinos, comestibles, provistos de exoesqueleto rígido y susceptibles de ser comercializados para el consumo humano<sup>1</sup>.

En los últimos años se ha producido una demanda creciente de alimentos de origen marino, lo que ha llevado a un incremento de su extracción y cultivo.

La extracción mundial de alimentos de origen marino aumentó un 22% para los mariscos y un 14% para los pescados, en el período comprendido entre 1985 y 1989.

Alrededor del 72% de los pescados y mariscos extraídos se utilizan para el consumo humano<sup>2</sup>.

La extracción y comercialización del marisco se produce a lo largo de las regiones costeras de todo el mundo.

En EE.UU., la gamba fue el alimento de origen marino de mayor consumo durante el año 2001, aumentando un 10% sobre años anteriores<sup>3</sup>.

En España, según datos de Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación<sup>4</sup>, desde 1997 a 2002 el consumo de productos de la pesca ha subido ininterrumpidamente, alcanzando casi el 30% más que en el año inicial. En este mismo período el consumo de carne aumentó un 8%. Desde 1996 el alimento de origen marino que más ha aumentado es el marisco (Tabla 1).

**Tabla 1 Cantidad de alimentos de origen marino consumidos en España: año 2000<sup>4</sup>.**

<b>1.Para consumo Humano</b>	<b>Cantidad en Tm</b>	<b>Valor en miles de €</b>
<b>Crustáceos</b>	<b>23.755</b>	<b>196.927</b>
<b>Moluscos</b>	<b>75.168</b>	<b>173.177</b>
<b>Cefalópodos</b>	<b>59.824</b>	<b>122.943</b>
<b>Otras especies</b>	<b>101.510</b>	<b>208.661</b>
Pescado de fondo	189.687	513.486
Merluzas	58.603	195.482
Peces planos	41.174	132.177
Pescado azul	489.488	537.564
Atunes	267.428	365.616
<b>Total consumo humano</b>	<b>921.782</b>	<b>1.761.992</b>
<b>2.Para consumo no humano</b>	<b>8.994</b>	<b>3.339</b>
<b>TOTAL</b>	<b>930.000</b>	<b>1.765.331</b>

Galicia cuenta con más de 1200 Km de litoral, con costas muy recortadas, formando rías que son zonas protegidas, con grandes posibilidades para la cría del marisco en general.

En nuestra Comunidad el marisqueo es un trabajo tradicional que constituye una importante fuente de ingresos económicos (Tabla 2). Además, esta riqueza natural, ha favorecido una ancestral cultura gastronómica del marisco.

**Tabla 2. Producción pesquera en Galicia: 1999.**

(Consellería de Pesca de la Xunta de Galicia)

<b>Especie de Marisco</b>	<b>Cantidad en Tm</b>	<b>Valor en €</b>
<b>Cefalópodos</b>	7.266'24	18.048.242'70
<b>Crustáceos</b>	1.812'77	24.120.583'67
<b>Bivalvos+gasterópodos</b>	9.214'37	45.742.734'23
<b>Equinodermos</b>	594'95	424.617'83

Sabemos que la sensibilización alérgica a un alimento determinado está estrechamente ligada a su consumo. De forma paralela, el incremento en la producción, mejor distribución y mayor consumo de marisco a nivel mundial ha tenido como consecuencia un aumento en el número de reacciones adversas, muchas de ellas de mecanismo inmunológico, producidas bien por la ingestión, o por la manipulación, tanto entre los consumidores como entre los trabajadores de las industrias derivadas<sup>2,3</sup>.

Los mariscos, crustáceos y moluscos, son animales invertebrados y pertenecen a dos diferentes *phylum*: *Artropoda* y *Mollusca* respectivamente<sup>5,6,7</sup> (Tabla 3). El *phylum Artropoda* constituye una importante fuente de alérgenos, que pueden ser comunes a varias especies de artrópodos e incluso a otros invertebrados<sup>8</sup>.

Hablamos de alergia al marisco para referirnos a aquéllas reacciones adversas de mecanismo inmunológico y más concretamente, en este estudio, para referirnos a las reacciones inmunológicas mediadas por la inmunoglobulina E<sup>10</sup>.

Tabla 3

<b>CLASIFICACION DE MARISCOS</b>		
<b>ANIMALES INVERTEBRADOS: EUMETAZOA</b>		
* <b>PHYLUM MOLLUSCA</b>		
<i>CLASE</i>		
<u><b>GASTEROPODA</b></u>	<u><b>BIVALVA O PELECIPODA</b></u>	<u><b>CEPHALOPODA</b></u>
• <b>HELIX ASPERSA</b> caracol de tierra	• <b>RUDITAPES DECUSSATUS</b> almeja	• <b>OCTOPUS VULGARIS</b> pulpo
<b>BUCCINA UNDATUM</b> caracol de mar	• <b>MYTILUS EDULIS</b> mejillón	• <b>SEPIA OFFICINALIS</b> sepia
• <b>PATELLA SPP</b> lapas	• <b>PECTEN MAXIMUS</b> Vieira	• <b>TODARODES PACIFICUS</b> calamar
• <b>HALIOTIS</b> oreja de mar	• <b>CRASOSTREA GIGAS</b> • <i>Ostra</i>	
* <b>PHYLUM ARTROPODA</b>		
<i>SUBPHYLUM</i>		
<u><b>CHELICERATA</b></u>	<u><b>UNIRAMIA</b></u>	<u><b>CRUSTACEA</b></u>
• <u><b>CLASE ARACHNIDA</b></u> orden <b>ACARI</b> ácaros	• <u><b>CLASE INSECTA</b></u> <b>BLATTODEA</b> cucaracha <b>DIPTERA</b> mosca, mosquitos <b>THYSANURA</b> pececillo plata	• <u><b>CLASE MALACOSTRACA</b></u>  <i>orden DECAPODA</i>
		<u><b>MACRUIROS NADADORES</b></u> • <b>PENAEUS, METAPENAEUS</b> gamba <u><b>MACRUIROS MARCHADORES</b></u> • <b>HOMARUS, PALINURUS, SCYLLARIDES</b> • langosta, bogavante, santiaguíño • <b>NEPHROPS NORVEGICUS</b> cigala, langostino <u><b>BRACHYURA</b></u> • <b>CANCER PAGURUS</b> buey de mar • <b>MAJA</b> centollo • <b>NECORA PUBER</b> nécora • <b>ASTACIDEA</b> cangrejo río
		• <u><b>CLASE CIRRIPIEDIA, ORDEN THORACICA</b></u> : <b>POLLICIPES</b> percebe
* <b>PHYLUM ECHINODERMATA</b>		

No existen datos exactos sobre la prevalencia de alergia al marisco. Según los resultados obtenidos en diferentes estudios epidemiológicos la prevalencia media estaría entre el 0'2 y el 2%<sup>12-31</sup>.

En cuanto a la patogenia de las reacciones adversas al marisco, se ha demostrado la existencia de un mecanismo alérgico mediado por la inmunoglobulina IgE, tanto por la práctica de pruebas cutáneas, como por la determinación sérica de la IgE específica para el marisco sospechoso. Y se han reproducido los síntomas típicos de las enfermedades alérgicas, en la prueba de provocación controlada doble ciego frente a placebo, no sólo para crustáceos sino también para moluscos<sup>21,34-45,65</sup>.

La historia natural de la alergia a alimentos en el adulto no se conoce con exactitud<sup>49</sup>. La sensibilización puede surgir como resultado de la ingestión, del contacto<sup>32</sup> o de la inhalación<sup>33</sup> de alérgenos del marisco tanto entre los consumidores, como en los trabajadores expuestos<sup>3,34</sup>.

Existen dos factores principales de riesgo de sensibilización alérgica a alimentos: uno, la exposición<sup>31</sup> a dichos alimentos, lo que va a depender de la cultura gastronómica local. Y dos, la existencia de antecedentes personales de atopia, que favorecen la expresividad clínica. Pero, también se discute la posibilidad, tal como se ha demostrado para alimentos de naturaleza vegetal, que la sensibilización primaria, pueda ser originada por la exposición a aeroalérgenos con epítomos comunes con algunos alimentos<sup>9</sup>.

Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas al marisco, son similares a las originadas por alergia a otros alimentos<sup>89</sup>. En muchos individuos sensibles pueden aparecer síntomas simplemente con el contacto o la inhalación de los

vapores de cocción o de las partículas desprendidas durante la manipulación del marisco<sup>53,62,95</sup>.

Las manifestaciones clínicas, suelen aparecer con un período de latencia menor de dos horas desde que se produjo la exposición<sup>17,23,36,44,90</sup>. Los síntomas descritos con mayor frecuencia son los cutáneos con síndrome de alergia oral, urticaria y/o angioedema, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios con rinoconjuntivitis, asma y en algunas ocasiones con anafilaxia. Los síntomas, se presentan generalmente combinados, y con diferente grado de intensidad y gravedad.

Los pacientes, con frecuencia, refieren antecedentes personales de haber presentado alguna reacción previa con el marisco<sup>22</sup>.

Las manifestaciones clínicas producidas por la ingestión de diferentes especies de marisco, varían de un paciente a otro<sup>17,37,40,41,44,52,54,67,72,82</sup>. No se han realizado estudios clínicos amplios para determinar el alcance de la reactividad cruzada entre mariscos<sup>24</sup>.

Aunque el marisco contiene una gran variedad de proteínas, sólo unas pocas son alergénicas. En la actualidad nuestros conocimientos acerca de los alérgenos de mariscos, es incompleta. Solamente algunos han sido identificados, caracterizados, y clonados, lo cual limita nuestro conocimiento sobre los mecanismos inmunopatogénicos implicados.

La tropomiosina se ha identificado como el alérgeno mayor de los mariscos. Esta proteína muestra una gran homología en la secuencia de sus aminoácidos<sup>60</sup>, y esto parece ser la base de la reactividad cruzada entre las diferentes especies de marisco y algunos aeroalérgenos de origen animal, y constituye un importante y potencial panalérgeno entre los invertebrados<sup>35,68</sup>. La relevancia clínica de la reactividad cruzada depende de cada

alimento en concreto. Existen otros alérgenos de reactividad cruzada además de la tropomiosina que explican otras asociaciones<sup>35,61</sup>. Así, aunque se ha demostrado reactividad cruzada in vitro entre insectos, arácnidos, crustáceos y moluscos, clínicamente no existe la misma correspondencia, por lo que otros factores pueden ser importantes como la administración concomitante de ácido acetil-salicílico, antiácidos, inmunosupresores, realización de ejercicio físico y estrés emocional entre otros<sup>19,67,75</sup>.

La existencia de alérgenos con reactividad cruzada en los ácaros del polvo, pueden llegar a tener relevancia clínica<sup>51</sup>. Los pacientes alérgicos al marisco en su mayoría están sensibilizados a los ácaros<sup>17,90,92</sup>. Se ha descrito en algún estudio, que la inmunoterapia con *Dermatophagoides pteronyssinus* puede inducir anticuerpos IgE frente a la gamba y al caracol<sup>76</sup> en unos casos, y en otros actuar como factor protector de dicha sensibilización alimentaria<sup>77</sup>.

En el diagnóstico de alergia al marisco se sigue el mismo protocolo diagnóstico que para otras alergias por alimentos. Primero mediante la realización de una historia clínica detallada, trataremos de identificar la sintomatología típicamente alérgica y cuál es el marisco causal. Posteriormente intentaremos determinar cuál es el mecanismo patogénico al demostrar la existencia de IgE específica mediante las pruebas cutáneas y/o séricas específicas para dicho marisco. Y finalmente confirmaremos, cuando sea necesario, la sospecha, con la realización de una prueba de provocación controlada con el alimento<sup>10</sup>.

Nos plantearemos un diagnóstico diferencial con las reacciones desencadenadas por otros alérgenos (pescados, *anisakis simplex*.<sup>113</sup>), por la ingestión de mariscos contaminados

por residuos, parásitos, por conservantes: sulfitos, glutamato, tartracina; por gérmenes, toxinas bacterianas, toxinas naturales<sup>100</sup>: las más frecuentes en bivalvos son las producidas por dinoflagelados (mareas rojas), por diatomeas en bivalvos y cangrejos. En ostras de mar puede tener importancia una toxina procedente de las algas marinas ingeridas por el molusco, y que tiene poder fotosensibilizante. También ha sido descrito un asma de tipo ocupacional en trabajadores de la industria de las ostras, producido, no por proteínas de las ostras, si no por las proteínas de un parásito que las contamina (*Protochordae*)<sup>98</sup>

El tratamiento, como en cualquier otra enfermedad alérgica, será evitar la exposición. Se realizará dieta estricta de todos los mariscos hasta comprobar la tolerancia individual de cada uno de ellos<sup>3</sup>. Deberemos recomendar al paciente la terapia sintomática adecuada para administrarse en caso de exposición inadvertida<sup>93,121</sup>. Algunos autores recomiendan como prevención a los pacientes alérgicos a los ácaros evitar la ingestión de caracoles<sup>70-72,74</sup>.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que los niños menores de 3 años con riesgo atópico, no ingieran mariscos<sup>103</sup>.

## 1.2.-AMBITO DEL ESTUDIO

El Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, tiene un territorio de influencia que abarca a una población de 536.616 habitantes pertenecientes al Área Sanitaria de A Coruña (Figura 1). El Servicio de Alergia presta atención a la población mayor de 14 años, un total de 476.048 (88'7%). Durante el período comprendido entre 1 de enero de 1992 y 1 de enero de 2000 acudieron a consulta por diferentes motivos 11.921 pacientes, lo que supone el 2'5% de la población del área sanitaria asistida.

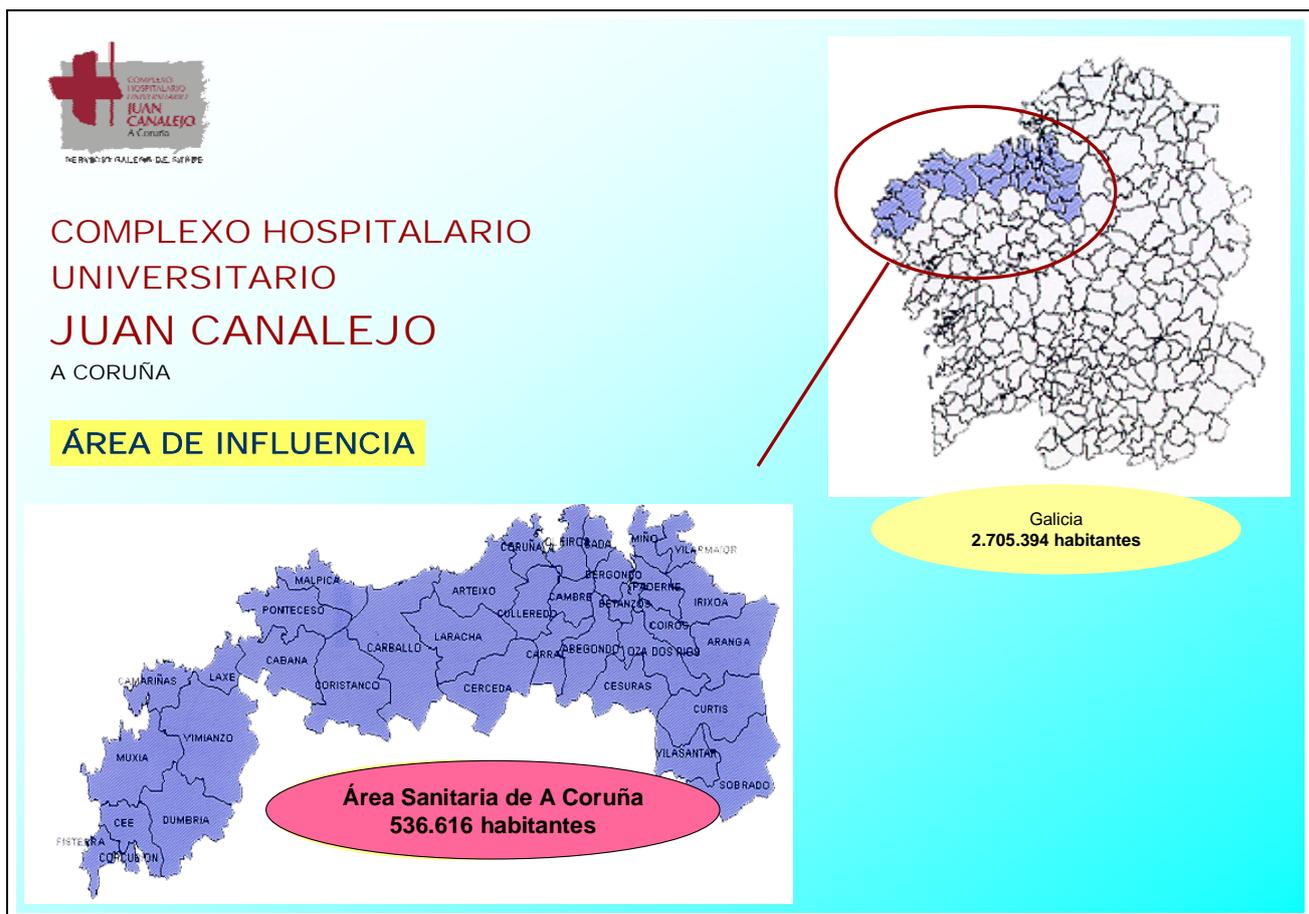


Figura 1

## **2.-Justificación**

Los mariscos son alimentos de origen fundamentalmente marino, que forman parte de la dieta habitual de nuestra Comunidad. Están constituidos por proteínas con un elevado potencial alérgico y pueden ser el origen de reacciones alérgicas tanto entre los consumidores, como entre los trabajadores que los manipulan.

Teniendo en cuenta, que en nuestra comunidad existe un alto grado de exposición alimentaria y ocupacional al marisco, que puede generar una patología alérgica en un amplio sector de la población, y considerando, que no existen datos científicos de tipo epidemiológico o clínico que informen sobre la prevalencia de alergia al marisco, ni que arrojen luz sobre los posibles factores de riesgo de tal sensibilización, creemos oportuno este estudio encaminado a cubrir ese vacío del conocimiento.

### **3.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **3.1- Definición de alergia al marisco. Generalidades**

Son las reacciones adversas de mecanismo inmunológico producidas por la ingestión de estos alimentos<sup>10</sup>

#### **3.1.1-Definición y clasificación de los mariscos.**

Los mariscos son animales invertebrados, desde el punto de vista taxonómico, pertenecen a diferentes *phylum* de los *Eumetazoa*<sup>5,6,7</sup>, como podemos ver en la Tabla 3.

El *phylum Artropoda* (del griego *arthron*, unión y *pous*, podo, pie, patas articuladas) es el más extenso del reino animal, incluye la mayoría de los insectos y arácnidos, comprende más de la tres cuartas partes de las especies conocidas, el 90% de los cuales pertenecen a la clase de los insectos sociales.

Según Panzani<sup>8</sup> aunque no contemos con datos concretos, los artrópodos existente en nuestro medio(casa, trabajo, exterior), producen sensibilizaciones alérgicas específicas mediadas por la IgE, y debido a su extensión y ubicuidad, se puede considerar la fuente de alérgenos más importante, y con una alta probabilidad de compartir antígenos comunes entre ellos. Panzani habla, ya en 1966, de que la alergia a los artrópodos constituye una “panalergia”, Panzani también baraja la posibilidad de que este concepto se pueda extender a los invertebrados, y que éstos mantengan una relación biológica más amplia que la sugerida por la clasificación taxonómica, ya que hasta un tercio de los casos clínicos de alergia a artrópodos presentan reactividad cruzada con otros artrópodos e incluso con otros invertebrados.

El hombre se puede sensibilizar a los alérgenos de los artrópodos mediante todas las rutas posibles de exposición: vía

oral (crustáceos), subcutánea (venenos de himenópteros) y respiratoria (ácaros, cucarachas)<sup>8</sup>.

### **3.1.2-Definición de reacción adversa a alimentos**

Es cualquier reacción anormal resultante de la ingestión de un alimento<sup>9</sup>.

Tales reacciones pueden ser el resultado de:

- Una reacción de intolerancia a ese alimento.
- Una reacción de hipersensibilidad (alergia) a ese alimento.

En el primer caso, las reacciones de intolerancia responden a un mecanismo fisiológico y en el segundo caso las reacciones de hipersensibilidad, son las mediadas por un mecanismo inmunológico.

La mayoría de las reacciones adversas por alimentos son reacciones de intolerancia, bien por factores inherentes al alimento ingerido como pueden ser: contaminantes tóxicos (la histamina en los pescados escombroides o toxinas secretadas por microorganismos como Salmonella, Shigella) o parásitos como el anisakis simplex, propiedades farmacológicas del alimento (la tiramina de algunos quesos muy “curados”), características del huésped como alteraciones metabólicas (por ejemplo: déficit de disacaridasas), respuestas idiosincrásicas por parte del huésped.

Las reacciones de hipersensibilidad o alergia a alimentos pueden ser producidas por un mecanismo dependiente de la inmunoglobulina IgE o por un mecanismo independiente de esta inmunoglobulina. Existen casos en los que actúan ambos mecanismos.

En base al momento de la aparición clínica, la naturaleza de los alérgenos que desencadenan la enfermedad y los mecanismos inmunológicos subyacentes podemos distinguir dos formas de alergia a alimentos mediada por la IgE:

La 1ª forma ocurre tempranamente después del nacimiento y durante la primera infancia. El proceso de sensibilización parece producirse a través del tracto gastrointestinal, y en los niños afectados la alergia a alimentos representa la primera manifestación del síndrome atópico.

La 2ª forma se desarrolla más tardíamente, principalmente en la edad adulta con alergia respiratoria. Esta forma de alergia a alimentos mediada por la IgE se cree que está basada en la sensibilización (reactividad) alérgica cruzada con alérgenos inhalantes. Los pacientes que presentan alergia a aeroalérgenos con reactividad cruzada pueden desarrollar una alergia alimentaria con los alimentos que contengan alérgenos homólogos con reactividad cruzada.

### **3.1.3.-Prevalencia de alergia a alimentos**

Los datos publicados sobre la prevalencia de alergia a alimentos son muy variables, dependiendo de la población estudiada, localización geográfica, costumbres gastronómicas, del grupo etario escogido, de los alimentos a estudiar, de los métodos diagnósticos, entre otros factores. Por tanto, los valores de prevalencia pueden variar mucho dependiendo de la población objeto de estudio y según el alimento objeto de investigación.

La prevalencia de alergia a alimentos en los niños varía entre el 0'3 al 8%, en los adultos, las cifras medias de prevalencia están entre el 1'1 y el 2'6%. La causa de esta disminución en la

prevalencia en los adultos con respecto a la infancia, es por que hasta el 80% de las alergias por alimentos en la infancia se curan antes de los 3 años de edad. Por otra parte, en pacientes atópicos la prevalencia de alergia a alimentos es mas elevada, y se estima que es del 10%<sup>9</sup>.

### **3.2-Prevalencia de alergia al marisco**

No existen datos sobre la prevalencia exacta de alergia al marisco.

Se han publicado diversos estudios, difícilmente comparables entre sí, y que nos aportan datos aislados. Iré exponiendo los más relevantes, agrupados según su procedencia geográfica y por grupos etarios:

En Europa se llevaron a cabo los siguientes estudios epidemiológicos generales y que parcialmente hacen referencia a alguna especie de marisco:

En el Reino Unido, Young<sup>12</sup> y colaboradores realizaron un estudio seccional cruzado mediante encuesta, de una muestra poblacional de 20.000 habitantes de todas las edades. Resultando en una primera valoración, una prevalencia de intolerancia a alimentos del 19'4% (IC 95%, 11'4-27'4). Posteriormente a este grupo les realizaron un estudio diagnóstico más específico, con pruebas cutáneas, determinación sérica de IgE específica frente a ocho alimentos y llevaron a cabo pruebas de provocación oral controlada doble ciego frente a placebo. Concluyendo que la prevalencia de intolerancia a alimentos era del 1'4%. Entre los alimentos estudiados estaban los pescados y mariscos (gamba) englobados en un mismo dato, que resultaron ser responsables del 2'8% de total.

En Alemania, Zuberbier<sup>13</sup> y colaboradores refieren una prevalencia del 2'6%(IC 95%, 2'1-3'2) de alergia a alimentos en población general de 18 a 79 años e edad, en un estudio similar al de Young, en este caso refieren para los marisco una positividad del 1'2% para cangrejo y 0'15% para mejillón en los resultados de los test cutáneos, no hacen referencia al porcentaje correspondiente una vez realizado el diagnóstico final en este caso irían englobados en el 22% del apartado de otros alimentos.

En Francia, Gisèle Kanny<sup>14</sup> lleva a cabo un estudio-encuesta de población menor de 60 años, realizada con una muestra representativa de toda la población a una escala 1/1000. Resultando una prevalencia de sensibilización alérgica mediada por la IgE a alimentos del 3'24%(IC 95%, 3'04-344%). Los crustáceos ocupaban el 3º lugar entre los alimentos implicados con un 8% del total.

En España, según el estudio multicéntrico de ámbito nacional llevado a cabo por la Sociedad Española de Alergia (Alergológica 92)<sup>15</sup>, se recoge que el 3'6 % de los pacientes que acuden a las consultas de alergia presentan sensibilización a algún alimento, los mariscos son la causa del 8%(IC95%, 4-14) de esta alergia a alimentos y ocupan, el 6º lugar entre los alimentos implicados.

Castillo<sup>16</sup> y colaboradores en Gran Canaria, en una población mayor de 5 años de edad encuentran una prevalencia de alergia a alimentos, del 1'6% , siendo los mariscos, el alimento implicado en primer lugar(42%), y dentro de éstos, los crustáceos son los más frecuentes. En concreto los mariscos presentan una prevalencia del 0'71%<sup>17</sup>.

En 1996 Reaño<sup>18</sup> en el Hospital 12 de Octubre de Madrid realiza un análisis retrospectivo de los informes del servicio de urgencias y ciñéndose a la patología alérgica urgente atendida en ese hospital durante 1 año, encuentra que de un total de 59.909

visitas, el 5% correspondían a patología alérgica. Dentro de la etiología alérgica, el 3% fue causada por reacciones alérgicas a los alimentos, con una tasa de 13 por 100.000 habitantes/año. En cuanto al alimento causal, los mariscos ocupan el segundo lugar con un 26% de los casos de alergia a alimentos con lo que finalmente resultaría que el 0'039% de la urgencias atendidas en este Hospital, serían provocadas por una probable reacción alérgica al marisco.

En EEUU, los mariscos crustáceos y moluscos son considerados la principal causa de alergia a alimentos en el adulto, afectando al 0'1% de los niños y al 2% de los adultos<sup>9,19,20</sup>.

Daul<sup>21</sup> y colaboradores en 1993 en una revisión sobre la alergia al marisco, estima que sólo en EEUU más de 250.000 individuos han desarrollado o tienen riesgo de desarrollar una reacción alérgica al marisco.

Sicherer<sup>22</sup>, en 2002, lleva acabo un estudio mediante una encuesta telefónica a nivel nacional, en un diseño sectorial cruzado aleatorizado, y obtiene 5.529 contestaciones, que representan un censo de 14.948 individuos de todas las edades. Utiliza un modelo de cuestionario estandarizado, que se basa en la siguiente definición de alergia a marisco: "una historia clínica con síntomas convincentes evaluados por un médico". Resultando que el 2'3% (IC 95%; 2'0-2'5) de los encuestados referían ser alérgicos al marisco.

En Sudáfrica, no se conoce la prevalencia de alergia a alimentos. Lopata<sup>23</sup>, estudia a 80 pacientes, que consultan por alergia a los alimentos de origen marino. Les realiza pruebas cutáneas y determinación de IgE específica sérica frente a estos alimentos y encuentra que los crustáceos (50%) son los implicados en primer lugar, seguidos de los moluscos (30%) y, en tercer lugar los pescados (20%).

En Asia, los mariscos son también causa frecuente de alergia a alimentos<sup>11</sup>.

En Hong Kong, Adrian Y Wu y Gray A Williams refieren que el marisco (crustáceos y moluscos) es la causa más frecuente de alergia a alimentos entre la población adulta de esta ciudad<sup>24</sup>.

Lee<sup>25</sup> en Corea encuentra una prevalencia del 4'9% de sensibilización a un marisco, un molusco gasterópodo, muy popular en ese país, la buccina (*Buccinum undatum*).

Miyazawa<sup>26</sup>, en Japón, refiere que el calamar (*Todarodes pacificus*) es el marisco más abundante en las aguas japonesas, y el más consumido (1'7Kg/persona en 1992). No se conoce la prevalencia de alergia a alimentos de origen marino en Japón, aunque Miyazawa, refiere que son causa muy frecuentes de reacciones alérgicas.

En Australia: Woods<sup>27</sup> realiza un estudio epidemiológico mediante encuesta postal entre adultos de 20 a 44 años de edad. Realiza un estudio alérgico con los cinco alimentos más frecuentes de la dieta, entre ellos la gamba, y encuentra una prevalencia de alergia a gamba del 0'53%( 95% IC; 0'21-1'09) según los resultados de las pruebas cutáneas y en concordancia con una historia clínica compatible.

En cuanto a la prevalencia de alergia al marisco entre la población infantil:

En Finlandia Mattila<sup>28</sup> y colaboradores, en 1995, llevaron a cabo un estudio epidemiológico, sobre enfermedades atópicas, mediante una encuesta, entre los 14.202 estudiantes del primer año de Universidad. Investigaron a quiénes referían padecer una alergia a los alimentos. Les realizaron un estudio alérgico mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE específica sérica frente a alimentos. El 4'1% resultaron estar sensibilizados a los mariscos.

En España, Pascual y colaboradores, en una población de 3.205 niños menores de 15 años alérgicos a alimentos encontraron una prevalencia de alergia a crustáceos y moluscos del 6'5%<sup>29</sup>.

En EE.UU., en un estudio epidemiológico realizado desde marzo 1991 a diciembre de 1997, entre una población de 229.422 menores de 18 años, en el estado de Washington, recogieron los casos registrados con el diagnóstico de anafilaxia y tras aplicar unos determinados criterios de selección y probabilidad seleccionaron 67 casos, obteniendo una tasa de anafilaxia de 10'5 casos/ 100.000 personas/año (IC 95%,8'1-13'3). La tasa más elevada fue entre los varones de 15 a 17 años. Los alimentos fueron el agente etiológico más frecuente (51'3%), los frutos secos los implicados en primer lugar y los mariscos tanto crustáceos como moluscos, en segundo lugar<sup>30</sup>.

En Asia, Goh<sup>31</sup> llevó acabo un estudio retrospectivo analizando 124 casos de anafilaxia por alergia a alimentos en niños menores de 15 años de edad, que fueron atendidos en un Hospital de Singapur. El 24% de los niños con una edad media de 11 años (2'0-15'0), refería a la gamba como el alimento sospechoso. En este caso el marisco fue el alimento implicado en segundo lugar después de los nidos de pájaro en los niños mayores y la leche y el huevo en primer lugar en los niños menores.

### **3.3.-Patogenia**

La naturaleza de la mayoría de las reacciones adversas tras la exposición al marisco, junto con el patrón de temporalidad de inicio de las mismas son sugestivos de una patogénesis inmunológica mediada por la inmunoglobulina IgE.

Las reacciones pueden aparecer como resultado de la ingestión, contacto<sup>32</sup> o inhalación<sup>33</sup> del marisco, tanto en los consumidores como en los trabajadores expuestos durante su manipulación<sup>3,34</sup>.

Se ha demostrado la existencia de IgE específica, por pruebas cutáneas y/o determinaciones séricas para el marisco sospechoso, y la reproducción de los síntomas alérgicos típicos en la prueba de provocación doble ciego frente a placebo, tanto para marisco de tipo crustáceo como para moluscos.

Daul y colaboradores estudiaron a 33 pacientes con sospecha de reacciones adversas por la ingestión de gambas. Les realizaron un estudio alérgico con extracto de gamba y mediante unas pruebas cutáneas y un análisis sérico, demostraron la existencia de IgE específica. Con posterioridad, pudieron comprobar, al llevar a cabo las pruebas de provocación oral controlada doble ciego frente a placebo con el mismo extracto de gamba, aquéllos resultados<sup>21,35,36</sup>.

También se ha documentado un mecanismo alérgico mediado por la IgE para otros mariscos, tal como refleja la Tabla 4.

<b>Tabla 4</b>	
<b>Especie de marisco para las que se ha documentado un mecanismo alérgico mediado por la IgE</b>	
Gamba <sup>37</sup>	<i>Penaeus aztecus, P. setiferus</i>
Langostino <sup>37</sup>	<i>Procambarus clarkii</i>
Cigala <sup>34</sup>	<i>Nephrops norvegicus</i>
Langosta <sup>37,38</sup>	<i>Panulirus stimpsoni, P. Aarhus</i> <i>Homarus americanus</i>
Cangrejo <sup>37,39</sup>	<i>Caribdis feriatas, Callinectes sapidus</i>
Percebe <sup>40</sup>	<i>Pollicipes cornucopiae</i>
Calamar <sup>2,41</sup>	<i>Todarodes pacificus, Loligo vulgaris</i>
Pulpo <sup>41</sup>	<i>Octopus vulgaris</i>
Lapa <sup>42,43</sup>	<i>Patella</i>
Oreja de mar <sup>44</sup>	<i>Haliotis midae</i>
Buccina <sup>25</sup>	<i>Buccinum undatum</i>
Ostra <sup>37,45</sup>	<i>Crassostrea virginica, C. gigas</i>
Vieira <sup>46</sup>	Especie no comunicada
Almeja <sup>47</sup>	Especie no comunicada
Mejillón <sup>48</sup>	Especie no comunicada

### **3.4.-Historia natural**

No se conocen datos específicos de la historia natural de la alergia a alimentos en el adulto. En pacientes menores de 30 años con alergia a alimentos, se ha comprobado, que un tercio de los casos se iniciaron en la infancia y que han persistido en la edad adulta<sup>49</sup>.

Se consideran factores de riesgo de sensibilización alérgica a alimentos los siguientes:

La exposición a un alérgeno, es el principal factor ambiental de riesgo de sensibilización a dicho alérgeno. Por este motivo la mayor prevalencia de alergia a marisco se da en aquellas poblaciones en las que el marisco forma parte de su dieta habitual<sup>31</sup>.

Aunque no existen publicaciones que comparen exactamente los datos de prevalencia al marisco en distintas áreas geográficas, probablemente, los individuos que viven en zonas costeras tengan una mayor prevalencia. Así en EE.UU. es más frecuente en pacientes de la zona del Golfo Sur <sup>21</sup>. El tipo de marisco implicado dependerá entonces de cuál sea el más abundante en la cultura gastronómica local <sup>11,21, 26,34,39,40,41,44,49</sup>

La exposición puede ser también de origen ocupacional y así hasta el 20% de los pacientes con asma ocupacional por proteínas

animales, cuando éstas son termoresistentes pueden llegar a desarrollar una alergia alimentaria a dichas proteínas<sup>49</sup>.

Por otra parte, parece que la exposición y sensibilización a aeroalérgenos que poseen antígenos homólogos a los encontrados en alimentos, puede ser un factor de riesgo de sensibilización también para aquellos alimentos con epítomos comunes a los de dichos aeroalérgenos. Esta sensibilización podría expresarse clínicamente como una alergia a estos alimentos, tal como ya ha sido demostrado hasta la fecha con productos vegetales (polen de abedul- frutas rosáceas), pero también con animales como ocurre en el síndrome de ave-huevo, y en el caso de los ácaros con los moluscos<sup>6,42,43,50</sup> y que, según se ha descrito también puede ocurrir con los crustáceos<sup>51</sup>.

La atopia: Se ha encontrado en diferentes estudios, que existe una asociación estrecha entre la alergia al marisco y la presencia de atopia.

Aunque las reacciones alérgicas al marisco se pueden producir tanto en pacientes atópicos como no atópicos, encontramos que según los datos referidos en las diversas publicaciones, la mayoría de los pacientes con alergia al marisco son atópicos y la atopia parece ser un factor de riesgo de expresividad clínica, siendo en ellos más frecuentes las reacciones más graves<sup>17,30,36,41,44,52-55</sup>.

Otros factores de riesgo asociados pueden ser<sup>49</sup>:

- El ejercicio físico<sup>56-58</sup>.
- La administración concomitante de ácido acetil salicílico. En este caso se sospecha que éste medicamento en presencia del alérgeno, aumenta la liberación de histamina por parte de los leucocitos, y por tanto aumentaría la respuesta mediada por la inmunoglobulina IgE al alérgeno específico en algunos pacientes<sup>59</sup>.
- La administración concomitante de medicamentos con efecto betabloqueante, ya que pueden antagonizar el efecto fisiológico de las catecolaminas.
- La administración concomitante de fármacos hipotensores, con acción de inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina, ya que pueden interferir en el metabolismo de la degradación de la bradiquinina.
- La ingestión de alcohol, ya que aumenta la permeabilidad intestinal.
- La administración concomitante de medicación antiulcerosa, ya que pueden alterar la correcta digestión de las proteínas de la dieta.
- La administración de fármacos con acción inmunosupresora como es el tacrolimus oral en pacientes trasplantados de hígado, puede aumentar el riesgo de

sensibilización y de reacción alérgica frente a proteínas alimentarias<sup>44</sup>.

### **3.5.-Los alérgenos**

#### 3.5.1.-Generalidades

Las reacciones alérgicas son desencadenadas por los alérgenos.

Un alérgeno es cualquier sustancia capaz de desencadenar la producción de la inmunoglobulina IgE en un individuo predispuesto genéticamente.

Los alérgenos podemos clasificarlos como:

- Alérgenos mayores cuando son reconocidos por más del 50% de los individuos alérgicos.
- Alérgenos menores, cuando son reconocidos por menos del 50% de los individuos alérgicos, pero pueden comportarse como alérgenos mayores en algunos casos particulares.

Los alérgenos de alimentos son proteínas, muy abundantes en el alimento implicado, y poseen ciertas propiedades que tienden

a aumentar su antigenicidad como son, ser estables a la digestión, a los ácidos y al calor.

Estas proteínas alergénicas son capaces de sobrevivir a los diversos procesos de manipulación y tratamiento que sufre el alimento, y a la digestión humana, y llegar al tracto intestinal de una forma inmunológicamente intacta<sup>11</sup>. La mayoría de estos alérgenos son glicoproteínas hidrosolubles, termoestables, con un peso molecular (Pm) entre 10 y 70 kilodaltoms (kDa) y un punto isoeléctrico ácido.

En lo relativo al alérgeno la porción concreta de péptidos específicos de unión a linfocitos B o T se conocen como epítopos.

### 3.5.2.-Alérgenos descritos en el marisco

Aunque el marisco contiene una gran variedad de proteínas, sólo unas pocas son alergénicas.

En la actualidad, nuestros conocimientos a cerca de los alérgenos de mariscos, cuyos pesos moleculares oscilan entre 8 y 94 kDa, es incompleta. Sólo algunos han sido identificados, caracterizados y clonados, lo que limita nuestro conocimiento sobre los mecanismos inmunopatogénicos implicados en la reacción alérgica.

Los alérgenos del marisco que han sido identificados actualmente son: la tropomiosina, que es un alérgeno mayor del marisco<sup>60</sup> y recientemente se ha identificado también otro alérgeno con actividad arginin-quinasa<sup>61</sup>.

Hasta la actualidad los alérgenos del marisco para uso diagnóstico de rutina, se obtienen a partir de extractos crudos y cocidos de los distintos géneros y especies. La reproductibilidad de estos extractos, muestra una gran variabilidad, de ahí la importancia de obtener alérgenos de mariscos purificados y bien caracterizados para mejorar el diagnóstico.

El marisco cocido retiene toda su alergenicidad y el agua de cocción contiene los mismos alérgenos. El rendimiento de los extractos de marisco cocido para diagnóstico es mejor, quizás, en relación a que los alérgenos son proteínas muy termoestables, y a que, el calor, produzca cambios estructurales que den lugar a un aumento de la exposición de los epítomos de unión a la inmunoglobulina IgE<sup>17,63</sup>.

#### 3.5.2.1.-Alérgenos descritos en la gamba

La gamba es el marisco más consumido en EE.UU. y el mejor estudiado desde el punto de vista alérgico (Tabla 5). Las especies de gambas *Penaeus* y *Metapenaeus*, son los crustáceos cuyos

alérgenos han sido más ampliamente investigados y caracterizados.

Las bandas proteicas de extractos de gamba tanto crudos como cocidos y del agua de cocción, fueron estudiadas mediante técnicas de electroforesis en gel de poliacrilamida para la determinación de pesos moleculares, encontrando, que cualitativamente las bandas mostradas eran muy similares en los 3 extractos<sup>62</sup>.

El 82% de los pacientes alérgicos a gamba, reaccionan frente a tropomiosina, que es el único alérgeno mayor<sup>64</sup>.Tabla 5.

Hoffman y colaboradores fueron los primeros en identificar y caracterizar parcialmente alérgenos de gamba. Aislaron, el antígeno II, de un extracto de gamba cocida, frente al cual mostraban IgE específica el 100% de un grupo de 11 pacientes alérgicos a gamba, se comportaba como el antígeno mayor. Se trataba de una glicoproteína ácida termoestable de 38 kDa, con un punto isoeléctrico de 5'4-5'8, compuesta de 341 aminoácidos residuales y un contenido del 4% de carbohidratos. Este Antígeno II era capaz de inhibir el 92% de un extracto de gamba. También aislaron, el Antígeno I, en el extracto de gamba crudo, de menor importancia, era una proteína ácida termolábil, de 21 kDa, formado por un dímero de dos cadenas de polipéptidos, con un punto isoeléctrico de 4'75-5, con 189 aminoácidos residuales y

0'5% de carbohidratos. En su forma nativa tiene un Pm de 45 KDa lo que sugiere que existe como un dímero. Del grupo de 11 pacientes alérgicos a gambas, siete, mostraban IgE específica frente al antígeno I.

Se estudiaron los antígenos I y II, desde el punto de vista inmunológico y se compararon sus respectivas secuencias de aminoácidos, y se comprobó que no estaban relacionados.

Más tarde Nagpal y colaboradores, a partir de gambas cocidas *Penaeus indicus*, identificaron dos proteínas alergénicas: un antígeno, Sa-II, de 34 kDa de Pm, con 301 aminoácidos residuales, que aparentemente era similar al Antígeno II aislado por Hoffman. Y otra proteína, el antígeno Sa-I, de 8'2 kDa de Pm, termoestable, y que no fue caracterizado. Ambos antígenos, Sa-I y Sa-II, presentan una comunidad antigénica del 54%. Se especuló con la posibilidad que Sa-I fuese un fragmento de Sa-II. Así mismo identificaron otro antígeno, Sa-III, aunque fueron incapaces de aislarlo, por lo que suponen, que es posible que trazas de RNA asociado a proteínas fueran las responsables de su alergenicidad. Este último antígeno, Sa-III, no ha podido ser confirmado por otros investigadores<sup>37,63</sup>. Más tarde, se identificó el antígeno Sa-II como la tropomiosina de la gamba *Penaeus indicus* y se le denominó Pen i 1 según la nomenclatura internacional del subcomité para la

nomenclatura de alérgenos de la Unión internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS)<sup>65</sup>.

Daul y colaboradores identificaron, aislaron y caracterizaron al alérgeno mayor de la gamba marrón cocida *Penaeus aztecus*, conocido como Pen a 1, con un Pm de 36 KDa. Se trata de la tropomiosina, una proteína muscular, compuesta de 312 aminoácidos residuales y 2'9% de carbohidratos. Lo aislaron tanto del agua de cocción, como de la carne de gamba cocida y constituye el 20% de todas las proteínas solubles del extracto de gamba cocida. De 34 pacientes alérgicos a gamba, 28 muestran IgE sérica que se une específicamente a Pen a 1<sup>64</sup>.

Antígeno I, SA-II y Pen a 1 parecen ser la misma proteína, ya que sus pesos moleculares, reactividad frente a la IgE y composición de aminoácidos son similares.

Se han identificado otras bandas proteicas alérgicas: Lin y colaboradores han identificado una banda de 74 kDa que se une al 40% de los sueros de pacientes alérgicos a gambas. Otras bandas proteicas con unos Pm de 20, 42-45, 66-72,86 kDa se unían al 10-20% de los sueros de pacientes alérgicos a gamba. No se ha llevado a cabo su caracterización<sup>64,66,21</sup>.

Se ha descrito la existencia de alérgenos específicos de especie. Algunos pacientes refieren tener síntomas sólo frente a una especie de gambas determinada. Se estudió esta posibilidad

con gambas blancas *Penaeus setifecus* y gamba marrón *Penaeus aztecus*, por ser las más consumidas en la zona del Golfo Sur de EE.UU.. Se encontró que de 31 pacientes diagnosticados previamente de alergia a gambas, 3 reaccionaban sólo frente a un extracto de estas dos especies de gambas y no de otras. En los estudios de inhibición de Rast, también se comprobó esta reacción única. Esto sugiere la posibilidad de sensibilización a un único alérgeno, específico de especie, lo que podría explicar los síntomas intermitentes referidos por algunos pacientes. Debemos tener en cuenta esta posibilidad, en los casos de paciente con una historia de probable alergia a gamba, pero que no se ve corroborada con los resultados de las pruebas cutáneas, séricas y de provocación oral controlada<sup>67</sup>.

Reese<sup>68</sup>, aísla y caracteriza cuatro péptidos de unión a IgE del alérgeno Pen a 1 recombinante, que están localizados tanto en la parte variable filogenéticamente como en la conservada. Han sido descritos dos péptidos de unión a la IgE-células B específica en la tropomiosina aislada de gamba (*Metapenaeus ensis*), péptido 1 y péptido 2, correspondientes a la secuencia de aminoácidos 46-63 y 150-158 respectivamente, y un epítipo de unión a células T, péptido 4, en la secuencia de aminoácidos 261-281<sup>60</sup>.

Yu<sup>61</sup> ha identificado clonado y aislada la secuencia de 356 aminoácidos de un nuevo alérgeno de la gamba (*Penaeus*

*monodom*), Pen m 2, proteína con actividad arginin quinasa, de 40 kDa de peso molecular y punto isoeléctrico de 6'0. Es una proteína abundante en el músculo de la gamba, y que resulta ser similar a la de otros crustáceos: gamba (*Metapenaeus japonicus*), cigala (*Procambarus clarkii*) y langosta (*Homarus gammarus*), que muestran con ella una identidad del 90%, con cangrejo (*Limulus polyphemus*), la identidad es del 77%. Mediante la técnica de dot blot, utilizando suero de 13 pacientes con IgE específica frente a Pen m 2, se demostró que la proteína arginin-quinasa purificada a partir de diferentes crustáceos, era reconocida por éstos de la siguiente forma: gamba (*Metapenaeus ensis*) al 100%, langosta (*Homarus gammarus*) al 92%, cangrejo (*S. serrata*) y cigala (*M. thomsoni*) al 85%. Y utilizando la técnica de inhibición de ELISA, se comprobó que al incubar suero de pacientes con IgE frente a Pen m 2, con proteína arginin-quinasa purificada de estos crustáceos, que aquélla, era inhibida de forma dosis dependiente. El autor encuentra que al estudiar a 18 pacientes alérgicos a gamba, que el 72% muestra IgE sérica frente a tropomiosina y el 27% frente a Pen m2. Por tanto, consideran, que la tropomiosina es el alérgeno mayor y que la arginin-quinasa, Pen m2, otro alérgeno importante en algunos pacientes. Pen m 2 es una proteína abundante en el músculo de la gamba, resistente a proteólisis y a los ácidos gástricos. Estas características sugieren

que muchas de estas proteínas puedan alcanzar la mucosa intestinal y puedan actuar como alérgenos en los pacientes sensibilizados. La arginin-quinasa ha sido descrita como alérgeno de la mosca (*Plodia interpunctella*) y el alérgeno recombinante Plo 1 I es reconocido por el 25% de los pacientes alérgicos a mosca. La secuencia de aminoácidos de la arginin-quinasa, Pen m 2, muestra una identidad del 81% con Plo 1 I. Este nuevo alérgeno puede tener propiedades reguladoras y de transporte. El mecanismo de sensibilización a la arginin-quinasa es desconocido. No sabemos cual puede ser la relación funcional entre su actividad quinasa y su alergenidad.

<b>Tabla 5</b>					
<b>Alérgenos descritos en gambas</b>					
<b>Autores</b>	<b>Nomenclatura</b>	<b>Pm en kDa</b>	<b>Especie</b>	<b>Proteína</b>	<b>Antígeno</b>
Hoffman	Antígeno-II	38			Mayor
Nagpal	Sa-II, Pen i 1	34	<i>Penaeus indicus</i>	tropomiosina	Mayor
Daul	Pen a 1, Pen s 1	36	<i>Penaeus setiferus</i> <i>Penaeus aztecus</i>	tropomiosina	Mayor
Li	Par f 1	39	<i>Parapenaeus fissurus</i>		Mayor
Li	Pen m 1	38	<i>Penaeus monodon</i>	Tropomiosina	Mayor
	Met e 1	32'8	<i>Metapenaeus ensis</i>	Tropomiosina	Mayor
	Pen i 1	34	<i>Penaeus indicus</i>	Tropomiosina	Mayor
Hoffman	Antígeno-I	21			Menor
Nagpal	Sa-I	8'2	<i>Penaeus indicus</i>		Menor
Nagpal	Sa III ¿?		<i>Penaeus indicus</i>	Rna-t	Menor
Yu	Pen m 2	40	<i>Penaeus monodon</i>	Arginina kinasa	
Li	otros	86	<i>Parapenaeus fissurus</i>		Menor

### 3.5.2.2.-Alérgenos descritos en el cangrejo

En el cangrejo nieve *Chionoectes opilis* se encontraron también alérgenos termoestables y termolábiles. Utilizando la técnica de SDS-PAGE-immunoblotting, que consiste en la transferencia de bandas proteicas separadas mediante electroforesis a membranas de nitrocelulosa inmovilizantes por el método de Western blotting, se aislaron 26 bandas proteicas en el extracto crudo y 18 bandas en el extracto cocido, capaces de unir la IgE de los sueros de los pacientes alérgicos a cangrejo. Las bandas correspondientes a 14-15 kDa se unían al 77% de los sueros<sup>21</sup>. Además en 5 de los 18 sueros de pacientes alérgicos se encontraron con una única banda proteica de unión a la inmunoglobulina E, y que con un peso molecular de 38-41 kDa, podría representar a la tropomiosina del cangrejo nieve.

Leung y colaboradores en extractos de cangrejo *Charybdis feriatus* crudos y cocidos, aíslan y caracterizan un alérgeno mayor, Cha f 1. La secuencia de aminoácidos que lo componen, demuestra que es una tropomiosina<sup>39</sup>. Lin<sup>66</sup> y colaboradores utilizando un extracto de cangrejo *Protunus trituberculatus*, encuentran una banda proteica similar, con características alérgicas correspondientes a la de la tropomiosina.

### 3.5.2.3.-Alérgenos descritos en la langosta

Leung y colaboradores<sup>38</sup> identificaron y caracterizaron el alérgeno mayor de la langosta *Panulirus stimpsoni*, para ello, utilizaron los sueros de pacientes alérgicos a crustáceos (gamba, langosta y cangrejo). Comprobaron que se trata de una tropomiosina, compuesta de 274 aminoácidos, con un Pm de 34 kDa, nominada como Pan s 1. También identificaron y caracterizaron en la langosta *Homarus americanus*, el alérgeno mayor, denominado Hom a 1, compuesto por 284 aminoácidos. Ambos alérgenos muestran una gran homología con Met e 1, pues al preincubar los sueros del grupo de pacientes alérgicos a crustáceos con la tropomiosina recombinante de gamba Met e 1, éstos pierden su reactividad frente a los extractos de tropomiosina de langosta. Estos hallazgos, sugieren la existencia de epítomos similares o iguales entre estas proteínas. La comparación de la secuencia de aminoácidos entre Pan s 1, Hom a 1 y Met e 1, da como resultado una identidad igual o mayor al 95%, siendo mucho menor el grado de identidad con la tropomiosina de otro artrópodo, la mosca de la fruta (65'5-66'8%) y mucho menor con la tropomiosina de un animal vertebrado, la del pollo (46'4-48'2%).

#### 3.5.2.4.-Alérgenos descritos en el percebe

En España publicamos los primeros casos de pacientes alérgicos a percebe, encontrando que, al enfrentar el suero de estos 5 pacientes, con los extractos de percebe crudo y cocido, había dos bandas proteicas de unión con ambos extractos, de 37-39 kDa, correspondiente a las características de la tropomiosina y de 58-68 kDa que pudiera tratarse de un alérgeno específico del percebe pues no ha sido descrito para otros crustáceos, aunque sí en moluscos como la ostra *Crassostrea gigas*<sup>40</sup>.

#### 3.5.2.5.-Alérgenos descritos en la ostra

Ishikawa y colaboradores, aislaron 2 alérgenos de la ostra *Crassostrea gigas*, Cra g 1 y Cra g 2, que tienen una secuencia de aminoácidos semejante a la de la tropomiosina de la gamba. Leung y Chu<sup>45</sup> realizaron la identificación molecular y clonaron un alérgeno de la ostra, Cra g 1'03, que representa al alérgeno mayor y encuentran que la secuencia de nucleótidos tiene semejanza, del 94% con otra especie de ostra *Crassostrea virginia*, y una gran similitud con la tropomiosina de crustáceos (60-64%) y moluscos. Muestra también una similitud del 62-64% con la tropomiosina del *Dermatophagoides farine*. El Cra g 1'03 recombinante inhibe la

banda de 38 Kda del extracto de ostra. La tropomiosina recombinante de la gamba Met e 1, de la langosta Pan s 1, y del cangrejo Cha f 1, fueron capaces de inhibir parcialmente, la unión de la IgE específica sérica de un grupo de pacientes alérgicos a ostra, frente al extracto de ostra y frente al recombinante Cra g 1'03, lo que demuestra la reactividad cruzada entre alérgenos de los crustáceos y de los moluscos: ostra. Por otra parte, existe una semejanza en la secuencia de aminoácidos entre todas estas tropomiosinas. Pero, no sabemos si los 3 alérgenos de la ostra identificados en la actualidad como tropomiosinas: Cra g 1, Cra g 2 y Cra g 1'03 constituyen el mismo alérgeno o se trata de isoalérgenos o isoformas, pues no conocemos la secuencia completa de aminoácidos de Crag 1 y Crag 2.

Los epítomos de Crag 1 y Cra g 2, según Ishikawa, son especie específicos lo cual sugiere, además, que los epítomos de unión a la IgE son distintos entre los diferentes moluscos y también son distintos entre moluscos y crustáceos.

Leung refiere que habrá que realizar investigaciones para identificar, en los pacientes que son alérgicos a moluscos y a crustáceos, la existencia de epítomos específicos de la especie y epítomos de reactividad cruzada con otros mariscos.

#### 3.5.2.6.-Alérgenos descritos en el mejillón

En mejillón *Perna viridis* se aisló y caracterizó la tropomiosina Per v 1 y una arginin-quinasa de 40 KDa<sup>69</sup>.

#### 3.5.2.7.-Alérgenos descritos en el calamar

Miyazawa<sup>26</sup> y colaboradores determinaron varias bandas proteicas de un extracto de calamar cocido, *Todarodes pacificus*. Aislaron y caracterizaron una proteína de 39 kDa, que se comportaba como el alérgeno mayor, Tod p 1 y la secuencia de sus aminoácidos sugiere que se trata de una tropomiosina.

#### 3.5.2.8.-Alérgenos descritos en la oreja de mar

Lopata<sup>44</sup> y colaboradores estudiaron los extractos de orejas de mar crudo y cocido, los enfrentaron a los sueros de 38 pacientes alérgicos a orejas de mar, y mediante la técnica de SDS-PAGE inmunoblotting, encontraron 2 proteínas que se comportaban como alérgenos mayores, con pesos moleculares de 38 y 49 kDa, termoestables. Al alérgeno de 45 kDa se le nombró Hal m 1, y estaba presente tanto en *Haliotis midae* especie existente en Sudáfrica, como en *Haliotis rubra* especie propia de

Australia. También encontraron otros alérgenos de menor importancia, uno con un peso molecular mayor de 50 kDa, mostraba un alto grado de reactividad cruzada con caracoles *Helix aspersa* y en mucho menor grado con mejillón negro *Mytilus galloprovincialis* y con cigala *Jasus lalandii*.

Se comprobó mediante técnica de inhibición ELISA que el inhibidor más potente de la unión de la IgE sérica de los pacientes alérgicos a oreja de mar con el extracto de oreja de mar, era, en primer lugar el extracto de oreja de mar, y en segundo lugar otro gasterópodo: el caracol *Helix aspersa*, y en mucho menor medida el extracto de mejillón *Mytilus galloprovincialis* y de cigala *Jasus lalandii*. La inhibición sin embargo, fue muy escasa, del 10%, con los extractos de erizo de mar *Parechinus anguosus* y de ácaros domésticos.

#### 3.5.2.9.-Alérgenos descritos en el caracol

Vuitton y colaboradores<sup>70,71</sup> no encuentra diferencias alérgicas específicas significativas, mediante prick test, al evaluar cuatro extractos de diferentes especies de caracol de tierra *Helix pomatia*, *H aspersa aspersa*, *H aspersa maxima*, *H lucorum* *H pomatia*, ni al utilizar diferentes partes corporales del caracol, incluida la hemolinfa, para preparar los extractos.

Tampoco encuentra diferencias significativas entre el producto crudo o cocido. Las numerosas bandas alergénicas encontradas presentaban unos pesos moleculares entre 21 y 200 kDa. Al igual que otros autores encuentra que existe reactividad cruzada con caracoles marinos: *Buccinum undatum*, *Bolinus brandaris*, lapa *Patella spp*, ya que los pacientes presentan síntomas al comer caracoles de uno u otro origen.

Server y colaboradores detectan al menos 11 bandas proteicas en el extracto caracol de tierra *Helix aspersa*, con unos rangos de peso molecular comprendidos entre 12 y 100 kDa, y que resultan ser mayoritarias entre 12 y 50, la banda de 40 kDa resulta ser la predominante. Una vez incubado el extracto, con los sueros de los pacientes alérgicos, la banda de mayor fijación es la de 40 kDa, coincide con la proteína mayoritaria del extracto. Otras bandas fijadoras que resultaron ser relevantes, presentaron un peso molecular entre 58'1 y 61'9 kDa<sup>72</sup>.

Existen varios alérgenos, que presentan reactividad cruzada con los alérgenos del *Dermatophagoydes pteronyssinus* como son la hemocianina<sup>73</sup>, Der p 4 (56-60 kDa), Der p 5 (15 kDa) y Der p 6 y Der p 7 (22-28kDa). No parece posible que pueda existir un único alérgeno mayor de reactividad cruzada y parece que son varios alérgenos menores y termoestables del *D. pteronyssinus* los que puedan estar implicados<sup>71</sup>.

La hemocianina está presente en dos formas alfa (52'7 kDa) y beta (48'7 kDa), es la proteína más abundante en la hemolinfa del caracol (90-98%). Está presente también en otros invertebrados como arácnidos, crustáceos y moluscos, en los que tiene la función transportadora de oxígeno.

La tropomiosina es también un alérgeno implicado en algunos pacientes con alergia a caracol cuando ésta, va asociada a una alergia a la gamba. En los otros casos, generalmente, la tropomiosina no es un alérgeno relevante. La tropomiosina Hel as 1 ha sido clonada y caracterizada.

La estrecha correlación encontrada entre los resultados del Rast para caracoles terrestres y marinos parece indicar la existencia de un grupo de alérgenos compartidos entre ellos y también con otros moluscos<sup>74</sup>.

#### 3.5.2.11.-Alérgenos descritos en la lapa

Azofra <sup>43</sup>y lombardero estudian a 4 pacientes con asma alérgico a los ácaros y con anafilaxia provocada por la ingestión de lapas *Patella*. En el extracto de lapa, encuentran, varias bandas proteicas. Al enfrentar el suero de los pacientes alérgicos a lapas, con un extracto de *Dermatophagoydes pteronyssinus*, se comprobaba una inhibición de la unión a las bandas proteicas del

extracto de lapa con un Pm mayor a 50 kDa y sobre todo la de 75 kDa. Esta proteína de 75 kDa puede estar relacionada con el alérgeno del *Dermatophagoydes pteronyssinus* Der p 4, que es una amilasa de 60 kDa. Previamente Carrillo<sup>42</sup> ya había encontrado una inhibición del Rast con el extracto de lapa, si previamente había realizado una incubación con el extracto de *Dermatophagoydes pteronyssinus*.

#### 3.5.2.12.-Alérgenos descritos en otros gasterópodos

La gastronomía en Corea, incluye diversos tipos de mariscos, algunos locales. La buccina *Buccinum undatum*, es un molusco popular en Corea, pero, hasta la actualidad, no se ha descrito ningún caso de alergia a la buccina. En Corea Lee y colaboradores<sup>25</sup>, encuentran, que el 4'9% de la población presenta pruebas cutáneas positivas para un extracto alergénico de buccina y el 38'7% de éstos tienen además IgE específica positiva. También encuentran que la unión de la IgE específica para un extracto de buccina, por técnica de inhibición de Elisa presenta una inhibición significativa (80'4%) si previamente se incuban los sueros con extracto de oreja de mar *Nordotis discus discus*, pero no ocurre lo mismo, si la incubación previa se realizó con extracto de gamba *Metapenaeus joyneri*, o con extracto de

*Dermatophagoydes pteronyssinus*. Estos autores, al estudiar el extracto de buccina, encuentran 3 bandas proteicas alergénicas, con pesos moleculares de 40, 71 y 82 kDa, que resultaron ser termoestables, pero que se degradan con las enzimas digestivas y que resulta ser similares a las tres proteínas de 40, 60 y 92 kDa, referidas por Choi en un extracto de una especie de oreja de mar, que habita exclusivamente en aguas coreanas.

Ishikawa<sup>46</sup> aisló a partir de un extracto del gasterópodo *Turbo cornutus*, el alérgeno mayor Tur c 1, de 35 kDa, caracterizó su secuencia de aminoácidos, y lo identificó como una tropomiosina. Este alérgeno, contiene un epítipo en la cadena C terminal que lo diferencia de los epítipos de las tropomiosinas de la ostra *Crassostrea gigas*, Cra g 1 y de la gamba *Penaeus indicus*, Pen i 1.

### **3.5.3.-Reactividad cruzada**

Puede existir reactividad cruzada entre alérgenos pertenecientes al mismo grupo de alimentos así como entre alérgenos de alimentos y alérgenos no alimentarios. Algunos de los alérgenos responsables de la reactividad cruzada, están próximos filogenéticamente, pero en otras ocasiones, la

reactividades cruzadas se presentan entre alérgenos de alimentos distantes filogenéticamente o incluso no relacionados. La relevancia clínica de la reactividad cruzada varía para cada alimento concreto. Así aunque se ha demostrado reactividad cruzada entre alérgenos de crustáceos y moluscos, debido a su similitud estructural, clínicamente, no existe la misma correspondencia<sup>75</sup>.

La existencia de alérgenos, en los ácaros del polvo, con capacidad de mostrar reactividad cruzada, puede llegar a tener una relevancia clínica en los pacientes atópicos alérgicos a los ácaros. Esta posibilidad ha sido estudiada, sobretodo, en los pacientes con sensibilización para *Dermatophagoydes pteronyssinus*. Para la fabricación de los extractos de ácaros se utilizan tanto los medios de cultivo de los *Dermatophagoydes* como el cuerpo entero de los mismos. En algún estudio, ha sido referido, que la inmunoterapia con *D. pteronyssinus*, puede inducir anticuerpos IgE frente a gamba y caracol<sup>76</sup>. En otros estudios sin embargo se ha sugerido la posibilidad de que la inmunoterapia con *D. pteronyssinus*, pueda actuar como factor de protección, frente a dicha sensibilización<sup>77</sup>. Parece que, tengan que existir otros factores que puedan influir en la sensibilización y la reactividad ya que la alergia a los ácaros no se correlaciona totalmente con la existencia de una alergia al marisco<sup>75</sup>.

Vuitton encuentra que un tercio de los pacientes alérgicos a *D. pteronyssinu*, que viven en una región en la que no existe el hábito de comer caracoles, y que niegan su ingesta, están sensibilizados a caracoles. También se ha encontrado IgE específica frente a la hemocianina de un caracol marino *Megatura crenulata*, existente en el Pacífico, y que no es comestible, en pacientes atópicos sensibilizados a los ácaros<sup>70</sup>. Situaciones semejantes se han descrito con otros moluscos<sup>42,78</sup> y con crustáceos<sup>51,76,79-81</sup>.

Muchos pacientes sensibilizados a gamba tienen anticuerpos IgE específicos frente a otros crustáceos que nunca comieron, por lo que parece que existen alérgenos comunes con reactividad cruzada entre sí<sup>54</sup>.

Los pacientes alérgicos a crustáceos tienen un riesgo del 75% de reaccionar a otra especie de crustáceo, debido a la gran homología entre las tropomiosinas<sup>82</sup>.

La tropomiosina se ha identificado como un alérgeno mayor de los mariscos, parece ser la base de la reactividad cruzada entre alimentos y aeroalérgenos de origen animal, un importante y potencial panalérgeno entre los invertebrados: crustáceos, diferentes clases de moluscos, arácnidos (ácaros), insectos (cucarachas) y nematodos (*Anisakis simplex*).

Los epítomos de unión a la IgE de la tropomiosina de cada especie de marisco, parece que cuenta con epítomos específicos de especie y que podría contar con epítomos específicos de reactividad cruzada con otras tropomiosinas<sup>45,46</sup>.

La reactividad cruzada in vitro entre alérgenos de artrópodos particularmente los de crustáceos, insectos y arácnidos y de otros invertebrados como los moluscos es principalmente debida a la similitud estructural de varias tropomiosinas. La relevancia clínica de esta reactividad cruzada puede depender de la especie originaria. Un pequeño porcentaje de pacientes alérgicos a gamba no tienen IgE específica frente a tropomiosina y en este caso puede que no presenten reactividad cruzada con otros crustáceos<sup>75</sup>.

Recientemente se ha propuesto otro alérgeno de reactividad cruzada entre crustáceos, el Pen m 2, proteína con actividad arginin quinasa, aislada de la gamba *Penaeus monodom*<sup>61</sup>.

Aunque la mayoría de la población alérgica a crustáceos muestra un alto grado de reactividad cruzada entre diversos miembros de su mismo grupo taxonómico, existe una gran variabilidad en el reconocimiento individual de los distintos alérgenos<sup>67</sup>.

Existen otros alérgenos de reactividad cruzada además de la tropomiosina que explican otras asociaciones como ocurre en el síndrome ácaros-moluscos <sup>43,50,73</sup>.

#### 3.5.3.1.-Tropomiosina

Pertenece a una familia de proteínas muy conservadas con múltiples isoformas, y gran homología entre ellas, aunque la procedencia de diferentes tejidos da lugar a diferencias estructurales.

La tropomiosina, juega un papel en la función contráctil de las células musculares, regulando la interacción del calcio y de la actina y miosina en el músculo estriado y cardíaco. Se encuentra tanto en células musculares como no musculares de todas las especies de vertebrados e invertebrados. En las células no musculares, participa en su morfología y motilidad. En el músculo, forma una estructura helicoidal constituida por dos moléculas paralelas alfa-helicoidales enrolladas una en la otra formando un dímero en espiral.

Está presente en especies filogenéticamente muy distantes, el grado de homología y función similar es en general muy alto entre ellas.

Reese y colaboradores secuenciaron 4 péptidos recombinantes del alérgeno mayor de la gamba marrón *Penaeus aztecus* reactivos frente a IgE, uno de ellos es prácticamente idéntico a la secuencia de unión con la IgE del alérgeno mayor de otra gamba *Penaeus indicus*. Concluyen que esta secuencia de aminoácidos de este péptido de la tropomiosina de la gamba es el lugar mayor de unión a la IgE específica y se ha visto que es acorde con la actividad alérgica de otras tropomiosinas <sup>68</sup>.

La tropomiosina es el alérgeno mayor para los crustáceos y para algunos moluscos (ostra<sup>45</sup>, calamar<sup>26</sup>, *turbo cornutus*<sup>46</sup>) y puede justificar la reactividad cruzada clínica entre diferentes especies de crustáceos y moluscos<sup>35,46</sup> (Tabla 6).

<b>Tabla 6</b>		
<b>Alérgeno mayor: tropomiosina de crustáceos y moluscos</b>		
	<b>Especie</b>	<b>Antígeno</b>
Gamba	<i>Metapenaeis ensii</i> <sup>65</sup>	Met e 1
	<i>Penaeus aztecus</i> <sup>64</sup>	Pen a 1
	<i>Penaeus indicus</i> <sup>63</sup>	Pen i 1
	<i>Parapenaeus fissurus</i> <sup>66</sup>	Par f 1
Langosta	<i>Panulirus stimpsoni</i> <sup>34</sup>	Pan s 1
	<i>Homarus americanus</i> <sup>34</sup>	Hom a 1
Cangrejo	<i>Charibdis feriatus</i> <sup>41</sup>	Cha f 1
Calamar	<i>Todarodes pacificus</i> <sup>44</sup>	Tod p 1
Oreja de mar	<i>Haliotis midae</i> <sup>44</sup>	Hal m 1
Ostra	<i>Crasostea gigas</i> <sup>45</sup>	Cra g 1.03 Crag 1 Crag 2
Mejillón	<i>Perna viridis</i> <sup>69</sup>	Per v 1
Turbo	<i>Turbo cornutus</i> <sup>46</sup>	Tur c 1

La tropomiosina, se considera un panalérgeno que justifica la reactividad cruzada no sólo entre crustáceos<sup>65</sup> y entre éstos y moluscos<sup>37,46</sup>, sino también con otros artrópodos no comestibles, tanto de la clase *Arácnida*: ácaros *Dermatophagoydes*, como de la clase *Insecta*: mosquitos no picadores *Chironomidae* *Chironomus*

*kiiensis*, mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, cucarachas *Periplaneta americana*<sup>68,83</sup> (Tabla 7).

La tropomiosina de la gamba muestra una homología del 87% con la de la mosca de la fruta, de los ácaros y con la tropomiosina de helmintos y vertebrados, incluido el hombre, del 53-69%<sup>64,68,84-86</sup>.

Shanti y colaboradores, mediante una proteólisis limitada con tripsina del alérgeno Pen i 1 aislaron y caracterizaron dos péptidos que comprobaron que, eran los péptidos mayores de unión a IgE entre los crustáceos, y que mostraba una gran homología con los correspondientes a la tropomiosina de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, pero que al compararlos con los péptidos correspondientes de las tropomiosinas de levaduras y de animales vertebrados como: pollo, conejo, vaca y del hombre, comprobaron que no existe reactividad cruzada entre las tropomiosinas de especies filogenéticamente distantes. La tropomiosina de los vertebrados no es alérgica<sup>65</sup>.

Con respecto a los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*, la tropomiosina Der p 10 y Der f 10 han sido aisladas purificadas y secuenciadas, y muestran una gran homología con la de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (76%), y con la tropomiosina de la gamba, siendo la homología con la tropomiosina de moluscos menor (65%).

En relación a los insectos, en cucarachas se ha clonado y secuenciado la tropomiosina en *Periplaneta americana* Per a 7 y muestra una homología del 80% con la tropomiosina del *Dermatophagoydes* y de la gamba Met e 1<sup>68</sup>.

<b>Tabla 7</b>	
<b>Tropomiosina de artrópodos</b>	
Periplaneta americana	Per a 7
Chironomus kiiensis	Chi k 1
Dermatophagoydes pteronysinus	Der p 10
Dermatophagoydes farinae	Der f 10

Algunos estudios encuentran que los pacientes alérgicos a mariscos presentan también alergia a pescados<sup>23,53</sup>. Se estudió la posibilidad de que se tratase de una reactividad cruzada, pero se concluyó que era una cosensibilización<sup>53</sup>.

Existe un listado de las tropomiosinas como alérgenos y que han sido identificadas, clonadas, secuenciadas y expresadas como proteínas recombinantes según el listado de la Internacional Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Subcomité y que se muestran en la Tabla 8<sup>87</sup>.

<b>Tabla 8</b>		
<b>Listado de tropomiosinas recombinantes(IUIS)</b>		
<b>Alérgeno</b>	<b>Swiss-Prot</b>	<b>Entrada</b>
Ani s 3	TPM_ANISI	(Q9NAS5)
Cha f 1	TPM_CHAFE	(Q9N2R3)
Chi k 10	TPM_CHIKI	(O96764)
Der f 10	TPM_DERFA	(Q23939)
Der p 10	TPM_DERPT	(O18416)
Hel as 1	TPM_HELAS	(O97192)
Hom a 1	TPM_HOMAM	(O44119)
Lep d 10	TPM_LEPDS	(Q9NFZ4)
Met e 1	TPM_METEN	(Q25456)
Pan s 1	TPM_PANST	(O61379)
Per a 7	TPM_PERAM	(Q9UB83)
Tur c 1	TPM_TURCO	(Q7M3Y8)

### 3.5.3.2.-Arginin-quinasa

La arginin-quinasa es una proteína abundante en el músculo de la gamba, de 40 kDa de peso molecular y punto isoeléctrico de 6'0, resistente a la proteólisis y a los ácidos gástricos. Estas

características sugieren que muchas de estas proteínas puedan alcanzar la mucosa intestinal y puedan actuar como alérgenos en los pacientes sensibilizados. Este nuevo alérgeno puede tener propiedades reguladoras y de transporte. El mecanismo de sensibilización a la arginin-quinasa es desconocido. No sabemos cual puede ser la relación funcional entre su actividad quinasa y su alergenicidad.

Chia-Jung Yu <sup>61</sup> demuestra por estudios realizados con Pen m 2, mediante técnica de inmutotransferencia, dot blot y por inhibición de ELISA, que ésta muestra reactividad cruzada con la arginin-quinasa de otros crustáceos, sugiriendo que esta molécula al igual que la tropomiosina es un alérgeno común. La Pen m 2, muestra una identidad del 90% con la arginin-quinasa de otros crustáceos como la gamba *Metapenaeus japonicus*, la cigala *Procambarus clarkii* y langosta *Homarus gammarus*. La identidad con la arginin-quinasa del cangrejo *Limulus polyphemus*, es del 77%.

Se demostró por técnica de dot blot utilizando suero de 13 pacientes con IgE específica frente a Pen m 2, que la proteína arginin-quinasa purificada a partir de diferentes crustáceos, era reconocida por éstos de la siguiente forma: gamba *Metapenaeus ensis* al 100%, langosta *Homarus gammarus* al 92%, cangrejo *S. serrata* y cigala *M. thomsoni* al 85%. Mediante la técnica de inhibición de ELISA se comprobó que al incubar el suero de los

pacientes con IgE frente a Pen m 2, con proteína arginin-quinasa purificada de estos crustáceos ésta, era inhibida de forma dosis dependiente.

La arginin-quinasa ha sido descrita como alérgeno de la mosca *Plodia interpunctella* y el alérgeno recombinante Plo 1 I es reconocido por el 25% de los pacientes alérgicos a mosca. La secuencia de aminoácidos de Pen m 2 muestra una identidad del 81% con Pen i 1<sup>88</sup>.

### **3.6-Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas producidas en las reacciones adversas por mariscos son similares a las producidas por alergia a otros alimentos. Pueden implicar a uno, o a más de un órgano de choque incluyendo a la piel, al aparato respiratorio, gastrointestinal y al sistema cardiovascular<sup>89</sup>.

En muchos individuos sensibles, pueden aparecer síntomas, simplemente con la inhalación de los vapores de cocción o de las partículas desprendidas durante su manipulación (desconchado, corte etc)<sup>53,62</sup>.

La edad de inicio de los síntomas suele ser entre la 1ª y la 3ª década de la vida<sup>36,41,54,90</sup>.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en los 15-120 minutos siguientes a la exposición. En los pacientes alérgicos a moluscos: orejas de mar, lapas, sepia, con manifestaciones de tipo respiratorio y cutáneo, se han descrito períodos de latencia más largos, hasta de 7 horas<sup>10,36,90,91</sup>. El período de latencia difiere entre los pacientes atópicos, que suele ser menor, con respecto a los no atópicos que suelen presentar un período de latencia mayor a una hora, según los resultados referidos por Waring al estudiar a un grupo de pacientes alérgicos a gamba<sup>54</sup>.

En ocasiones, es necesario la asociación de otros factores para que se desencadenen los síntomas (ejercicio físico, administración concomitante de medicamentos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiácidos, inmunosupresores, alcohol).

No se conoce en la actualidad con exactitud el alcance clínico debido a la reactividad cruzada entre crustáceos.

La combinación de asociaciones entre los diferentes mariscos productores de reactividad clínica en un mismo paciente es variada<sup>54</sup>. La situación clínica más frecuente es la sensibilización simultánea a varios crustáceos o a crustáceos y moluscos, pero se ha descrito alergia única a percebe con buena tolerancia del resto de los crustáceos<sup>40</sup>, alergia combinada a crustáceos y cefalópodos, o a crustáceos y bivalvos<sup>17,37,41</sup> o a

cefalópodos y bivalvos<sup>17</sup>, se ha descrito alergia exclusiva a gasterópodos: lapa, caracol de tierra sin reactividad cruzada con el resto de los mariscos<sup>52,72</sup>, y resultados más variables con orejas de mar<sup>44</sup>.

Los síntomas sufridos por los pacientes atópicos y no atópicos son similares, pero los atópicos presentan con más frecuencia síntomas más graves. La mayoría de los pacientes que presentan asma por alergia al marisco, tienen antecedentes personales de asma por ácaros/cucaracha. La mayoría de los pacientes alérgicos al marisco son atópicos<sup>10,54</sup> y el 80-85'4% están sensibilizados a ácaros<sup>17,90,92</sup>.

Los síntomas descritos son los siguientes (Tabla 9):

<b>Tabla 9</b>				
<b>Frecuencia de síntomas resultantes de la PDCFP con gamba según Daul<sup>21</sup></b>				
Síntomas	Urticaria/ Angioedema	Gastrointestinales	Respiratorios	Anafilaxia
Frecuencia	28 (85%)	14 (40%)	9 (27%)	7 (21%)

### 3.6.1.-Urticaria y/o angioedema agudo

La urticaria y el angioedema agudos, son referidos como los síntomas más frecuentes, tanto con crustáceos como con moluscos<sup>17,36</sup>. Suele ir asociados a otros síntomas, sobre todo síntomas de tipo respiratorio y gastrointestinales. El mecanismo por el cual la ingestión de un alimento pueda desarrollar síntomas de urticaria aguda más o menos generalizada no son del todo conocidos. Los habones pueden aparecer al cabo de 1 a 2 minutos de la ingestión del alimento, por lo que el contacto directo entre la proteínas absorbidas del alimento y los mastocitos cutáneos es improbable<sup>93</sup>

La urticaria de contacto aguda, o sea cuando el eritema y erupción habomatosa aparecen exclusivamente en la zona de contacto cutáneo mucoso con el alimento, ha sido descrita sobre todo con marisco crudo en los consumidores o trabajadores que lo manipulan y puede ser el resultado de la abrasión de la piel al manipular la concha quitinosa, resultando como si se tratase de una prueba cutánea de prick-prick natural en algunos pacientes sensibilizados. También puede resultar una puerta de entrada al organismo para los alérgenos del marisco y facilitar la sensibilización<sup>10,36,17,94,95</sup>.

### 3.6.2.-Síndrome de alergia oral

El prurito orofaríngeo es el síntoma más leve y el que refieren los pacientes con mayor frecuencia. Se inicia típicamente a los pocos minutos de la ingestión, implica picor y urticaria en el interior de la cavidad bucal y peribucal, y cede espontáneamente en unos 20 minutos. Puede ir asociado a un edema de úvula, y en algunas ocasiones puede ser el inicio de una reacción más grave si se aumentase la dosis del alimento ingerido, por lo que su importancia no debe ser minimizada. Se han comunicado casos de pacientes que en prueba de provocación oral controlada con placebo, iniciaron síntomas de prurito orofaríngeo y evolucionaron en 60-90 minutos a un cuadro anafiláctico después de ser minimizada su importancia por el paciente y el personal sanitario<sup>10</sup>.

Daul encuentra en un estudio con pacientes alérgicos a gamba, que el 70% refería prurito orofaríngeo, bien como síntoma único, o asociado a otros síntomas<sup>36</sup>.

En algunos pacientes, se ha descrito el inicio de un síndrome de alergia oral con marisco, tras la instauración de una inmunoterapia con ácaros<sup>76</sup>.

El síndrome de alergia oral se puede clasificar en 4 niveles atendiendo a su gravedad:

Nivel 1: síntomas orales.

Nivel 2: orales + gastrointestinales.

Nivel 3: orales +sistémicos: urticaria/angioedema, rinoconjuntivitis, asma.

Nivel 4: oral+ síntomas de compromiso vital: edema de glotis, anafilaxia.

Esta clasificación muestra la evolución posible de este síndrome.

El síndrome de alergia oral, ha sido descrito clásicamente como producido por la ingestión de frutas o vegetales crudos, en pacientes sensibilizados previamente a aeroalérgenos de pólenes. Debido a la existencia de una reactividad cruzada entre proteínas alérgicas presentes en el aeroalérgeno y en el alimento vegetal. El síndrome de alergia oral se asocia sobre todo con alérgenos crudos más que con alérgenos cocinados, ya que esta acción produciría la desnaturalización de las proteínas. Pero el síndrome de alergia oral también se ha descrito en relación a la sensibilización primaria por otros aeroalérgenos y su aparición con la ingestión de otros alimentos de origen animal. Ha sido descrito en el síndrome de ácaros-cucarachas-crustáceos y moluscos, en el que ácaros y/o cucarachas serían el aeroalérgeno causante del inicio de la sensibilización y la ingestión del marisco lo que provocaría la aparición de los síntomas de alergia oral<sup>83</sup>.

### 3.6.3.-Síntomas respiratorios

Los síntomas respiratorios de rinitis y asma se han observado en el transcurso de la realización de las pruebas de provocación oral con alimentos, pero rara vez se producen como síntomas únicos. Así, han sido referidos en pacientes adultos, durante las pruebas de provocación oral con crustáceos (gambas)<sup>17</sup>, también han sido descritos como los síntomas más frecuentes en alérgicos a moluscos (cefalópodos<sup>10,41</sup>, orejas de mar *Haliothis midae*<sup>44</sup>, lapas<sup>17,52</sup>, caracol<sup>72</sup>). Se producen más frecuentemente en pacientes atópicos.

No es un síntoma frecuente, si tenemos en cuenta que la alergia al marisco se produce en una población mayoritariamente atópica. Probablemente, el tipo de marisco implicado también determina la aparición o no de asma por el marisco<sup>17,44</sup>.

Oehling y colaboradores encuentran una relación entre el tipo de alimento implicado y la mayor frecuencia de síntomas del aparato respiratorio como principal órgano de choque. La mayoría de estos pacientes presentaban antecedentes personales de asma por aeroalérgenos, y antecedentes familiares de asma, independientemente de la edad. El 18'5% de los pacientes estudiados presentaba como único síntoma de su alergia a alimentos la clínica respiratoria, 15'5% asma y 3% exclusivamente

rinitis. Encuentran que el principal alimento implicado fue el caracol (100% de los pacientes que consultaban por alergia a caracol de tierra presentaban asma) y en tercer lugar el marisco<sup>96</sup>.

Los alérgenos de mariscos aerosolizados durante su manipulación, preparación culinaria, provocan en algunos pacientes síntomas como rinoconjuntivitis o asma. Esta vía de exposición ha sido causa de asma profesional, en estos casos, la sensibilización respiratoria precede a los síntomas por alergia alimentaria. Aunque Patel y Cockcrot describen un caso en el que la secuencia fue la contraria, primero se produjo la alergia alimentaria y a continuación, 7 años más tarde se inició la alergia respiratoria de tipo laboral<sup>95,97,98</sup>.

Los síntomas respiratorios, especialmente el asma inducida por alérgenos alimentarios debe ser considerado un factor de riesgo para presentar reacciones graves e incluso fatales<sup>99</sup>.

#### 3.6.4.-Síntomas gastrointestinales

Los síntomas de tipo digestivo, aparecen entre unos minutos a 2 horas después de la ingestión: náuseas, vómitos, dolor cólico abdominal, distensión abdominal, meteorismo y diarrea. Cuando se presentan como únicos síntomas, pueden plantear el diagnóstico diferencial con reacciones adversas de tipo tóxico-infeccioso de

mecanismo no inmunológico<sup>100</sup>. Su aparición aumenta el riesgo de hipotensión.

### 3.6.5.-Síntomas anafilácticos

Los síntomas de anafilaxia, frecuentemente, se producen a los pocos minutos de la ingestión del marisco, aunque también se han descrito horas después. Puede aparecer prurito, urticaria, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo, dolor cólico abdominal, diarrea, hipotensión, colapso vascular, y arritmia cardíaca. Se han descrito más frecuentemente en pacientes atópicos, asmáticos sobretodo<sup>52,17,101</sup>. Está descrita una anafilaxia fatal con cangrejo<sup>102</sup>, y cuadros de anafilaxia con marisco inducida por el ejercicio, y asociado con la administración conjunta de ácido acetilsalicílico<sup>10,59</sup>.

Es un síntoma que se presenta más frecuentemente en adolescentes y en adultos jóvenes, en pacientes diagnosticados previamente de anafilaxia por alimentos<sup>103</sup>.

### **3.7.-.-Patología ocupacional producida por alergia al marisco**

Con el aumento continuo en las últimas décadas del consumo de pescados y mariscos, se ha producido un incremento en las reacciones respiratorias de origen laboral entre los trabajadores<sup>2</sup>.

Las enfermedades laborales originadas en la industria alimentaria por la manipulación de mariscos incluyen manifestaciones respiratorias: rinitis, conjuntivitis, asma y afecciones cutáneas: urticaria de contacto y dermatitis de contacto por proteínas.

Se ha demostrado que las proteínas de los mariscos se aerosolizan durante la manipulación industrial del marisco, lavado con chorros de agua o con aire a presión, cocción, corte, rotura de caparazón de patas, cuerpos; y que el agua de cocción o lavado contiene proteínas y líquidos corporales con capacidad alérgica<sup>2,10,98,104,105</sup>.

La mayor parte del asma ocupacional de los trabajadores expuestos a crustáceos se debe a un mecanismo alérgico mediado por la inmunoglobulina IgE. Se han documentado sensibilizaciones primarias a través de la inhalación de los aerosoles generados y del contacto cutáneo directo y se sospecha que también por la deglución de partículas<sup>54</sup> al manipular el marisco<sup>2,95,97,106,107</sup>.

La prevalencia de asma ocupacional debido a alimentos de origen marino varía entre el 1% y el 36%. Se ha encontrado una mayor prevalencia asociada a la exposición a los aerosoles de crustáceos con respecto a moluscos y pescados<sup>2</sup>.

Las enfermedades ocupacionales mejor estudiadas son las ocasionadas en la industria del cangrejo <sup>106</sup>, en dicho ámbito, Cartier y colaboradores encuentran la existencia de rinoconjuntivitis en el 18% de una muestra de 303 trabajadores y que un tercio de los mismos desarrollarán además asma<sup>2,97,108</sup>.

La rinoconjuntivitis y la dermatitis generalmente ocurren asociadas y suelen preceder al asma<sup>97,106,108</sup>. El asma suele ser de tipo inmediato y dual, aunque también puede ser retardado<sup>98</sup>.

Los factores de riesgo más importantes, por parte de los trabajadores, asociados a una sensibilización alérgica mediada por la IgE y la aparición de clínica de asma, son la atopia y el hábito tabáquico. La atopia es un factor de riesgo asociado de una forma más clara a la sensibilización frente a moléculas de alto peso molecular en general y a ciertos alimentos marinos en particular como son los mariscos<sup>2,34,47</sup>.

El desarrollo de los síntomas parece estar en relación con la intensidad, tipo y duración de la exposición, la potencia sensibilizante del alimento, la concentración ambiental del mismo<sup>109</sup>.

Cartier encontró que un tercio de los trabajadores con asma laboral por la manipulación de cangrejo, presentan síntomas cutáneos y gastrointestinales con su ingestión, cuyo inicio es posterior a los síntomas respiratorios<sup>104</sup>, aunque no siempre se produce esta secuencia<sup>95</sup>.

Las lesiones cutáneas en los trabajadores de la industria alimentaria a menudo combinan varios mecanismos patogénicos como el irritante, y el alérgico tanto de tipo inmediato, como retardado e incluso infeccioso. Pueden coexistir varios tipos en un mismo paciente<sup>2,110</sup>. En general, el 80% de la patología cutánea laboral son dermatitis de contacto y de éstas el 20% son de mecanismo alérgico, tanto de tipo IV como en la dermatitis de contacto, como una combinación de mecanismos tipo I y IV de la clasificación de Gell y Coombs en la dermatitis de contacto por proteínas, en la urticaria de contacto el mecanismo es de tipo I, mediado por la IgE.

No se conoce, en la actualidad, cuál es la prevalencia de la patología dermatológica profesional causada por el marisco.

A urticaria de contacto y diferentes tipos de dermatitis de contacto eccematosa, sobre todo la dermatitis de contacto por proteínas, son las principales manifestaciones cutáneas asociadas a alimentos marinos, y se localizan sobre todo en manos<sup>2,53,95,110,111</sup>.

La mayoría de las sustancias responsables de la reacción inmediata en los trabajadores de la industria alimentaria son alérgenos derivados de las proteínas alimentarias crudas. La inmunogenicidad de las proteínas es el principal factor de sensibilización.

La piel es relativamente impermeable a grandes moléculas como las proteínas alergénicas, sin embargo una dermatitis irritativa previa de origen laboral, puede facilitar la sensibilización al contacto con el marisco, y puede provocar reacciones alérgicas inmediatas y retardadas en los trabajadores. La urticaria de contacto es más frecuente entre trabajadores del marisco crustáceo, probablemente porque las erosiones producidas por el exoesqueleto pueden favorecer la penetración del antígeno y la sensibilización.

La urticaria de contacto puede ir desde un grado leve con prurito y eritema, hasta dar lugar a la aparición de habones en la zona de contacto con el alimento, y pueden ser de duración variable, desde unos minutos hasta unas horas.

La dermatitis de contacto por proteínas es una entidad compleja y no bien conocida. Se presenta como una dermatitis que inicialmente en su aparición aguda puede ser con picor, eritema, y posterior aparición de vesículas, su patogenia semeja en algún punto a la de la urticaria de contacto, pues las vesículas pueden

aparecer de forma inmediata a la exposición al alimento. Se presenta también como un eccema crónico o recurrente con agudizaciones episódicas pocos minutos después de un nuevo contacto con el alimento causal. El desarrollo de una reacción inmediata de contacto generalmente requiere repetidos contactos cutáneos, aunque una temprana sensibilización a través de ingestión o inhalación y un subsiguiente contacto cutáneo pueda desarrollar la dermatitis. Las áreas predominantemente afectas son la cara volar de los antebrazos y el dorso de las manos<sup>94</sup>.

En las formas más severas, el contacto cutáneo con los alimentos marinos, puede provocar una urticaria generalizada o síntomas sistémicos de angioedema y dificultad respiratoria <sup>107,112</sup>.

La urticaria de contacto ha sido descrita sobretodo con crustáceos (gambas, camarones, langosta, cangrejos), también con ostras. La dermatitis de contacto por proteínas, con gambas, calamar <sup>94,113,114</sup>

La atopia es un factor de riesgo para padecer urticaria de contacto y dermatitis de contacto por proteínas, pero no para otro tipo de dermatitis laborales. En el caso de la urticaria de contacto son factores de riesgo para su aparición, además, la pérdida de la barrera cutánea y otros factores asociados a las condiciones laborales como las bajas temperaturas, la humedad.

La evolución de las dermatitis es variable, y a veces a pesar del cese de la actividad, los síntomas por mariscos persisten sobre todo en el caso de las dermatitis de contacto. En los casos de urticaria de contacto la evitación del contacto lleva a la curación sin secuelas en 24 horas.

Muchos de los pacientes sensibilizados por contacto al marisco, toleran la ingestión, otros sin embargo no<sup>2,53,107,110-113,115,116</sup>.

### **3.8.-Diagnóstico de alergia a marisco**

La metodología diagnóstica a seguir es común a la utilizada para el diagnóstico de alergia a otros alimentos<sup>10,54</sup>.

Los mariscos pueden causar diferentes tipos de síntomas que pueden ser a veces, de difícil clasificación. El tiempo de latencia entre la ingestión y la inducción de los síntomas puede variar ampliamente, y lo más importante, la naturaleza de los componentes del alimento capaces de inducir la reacción, puede ser compleja y de difícil de definición, ya que pueden variar durante su preparación culinaria y con los procesos digestivos. Con estas premisas el diagnóstico de alergia a marisco se basa en los siguientes pilares básicos:

- La historia clínica, ésta ha de ser sugestiva, o sea con síntomas típicos de reacción alérgica de tipo local o sistémica. Que se desarrolle en relación temporal con la exposición a un marisco, bien sea por ingestión, contacto o inhalación. La historia clínica nos aportará la sospecha diagnóstica.
- Las pruebas cutáneas, llevadas a cabo con los mariscos sospechosos, nos permitirá comprobar o no, la existencia de un mecanismo patogénico alérgico.
- La determinación sérica de la IgE específica para los mariscos sospechosos nos permitirá asimismo comprobar el mecanismo patogénico alérgico implicado.
- La resolución de los síntomas tras la dieta exenta de los mariscos implicados apoyará la sospecha diagnóstica.
- La prueba de provocación con los mariscos sospechosos, si reproduce los síntomas, confirmará el diagnóstico.

Deberemos valorar la necesidad de asociar factores acompañantes como el ejercicio físico, coadministración de medicación antiinflamatoria, etc.

No será necesaria la realización de prueba de provocación oral en los casos de cuadros anafilácticos relacionados con

el marisco sospechoso, una vez comprobada la existencia de IgE específica para el mismo o en los casos de reacciones repetidas recientes con clínica objetiva con el mismo alimento, para el que se ha demostrado un mecanismo alérgico mediado por la IgE<sup>10,54</sup>.

### 3.8.1.-Pruebas cutáneas

Se realizarán mediante la técnica de prick y/o prick-prick, de acuerdo con la historia clínica, con una batería de aeroalérgenos para determinar la existencia de una naturaleza atópica en el paciente, y con la batería de mariscos referida en la Tabla 10. Incluiremos el *anisakis simplex* y los pescados de mayor consumo en la zona por la posibilidad de una reacción por alérgenos contaminantes<sup>10</sup>.

<b>Tabla 10</b>				
<b>Batería de extractos diagnósticos de mariscos</b>				
<b>Crustáceos</b>	Gamba	Langosta	Cangrejo	Percebe
<b>Bivalvos</b>	Almeja	Mejillón	Vieira	Ostra
<b>Cefalópodos</b>	Calamar	Pulpo	Jibia	
<b>Gasterópodos</b>	Caracol	Lapa	Oreja de mar	
Pescado blanco	Pescado azul		<i>Anisakis simplex</i>	

Se tendrán siempre en cuenta las costumbres gastronómicas particulares (especies no incluidas por formar parte de una gastronomía local muy particular), para introducir variaciones en esta batería.

Los extractos para diagnóstico comercializados, en la actualidad están expresados en unidades de peso/volumen, en diluciones de 1/10 a 1/20. Se consideran pruebas cutáneas en prick positivas para el marisco las que producen una pápula mayor de 3mm en relación a la prueba cutánea realizada con el control negativo. En caso de pruebas cutáneas dudosas o de no existir antígeno comercial para un marisco concreto se realizará una prueba cutánea en prick-prick con el agua de cocción y la carne del marisco implicado, cruda y cocida<sup>17</sup>.

Los mariscos son los alimentos con los que existe una mejor correlación entre los resultados de la prueba cutánea en prick y la reacción de hipersensibilidad clínicamente demostrada.

Daul encuentra que el 89% de los pacientes alérgicos a gamba con provocación doble ciego frente a placebo positiva tenían pruebas cutáneas positivas al extracto de gamba. Todos los pacientes con síndrome de alergia oral tenían pruebas cutáneas positivas. Por otra parte el 94% de los pacientes atópicos con reacción adversa a gambas presentaban prueba en prick positiva a

gamba, mientras que sólo el 15% de los atópicos tolerantes a gambas tenían una prueba en prick positiva, y el prick a gamba era siempre negativo en los pacientes tolerantes a gambas y no atópicos. Cifras semejantes se han encontrado para el resto de los crustáceos: cangrejo, langosta, langostino. Se ha demostrado una estrecha asociación significativa entre el tamaño de las pruebas cutáneas positivas con extracto de gamba y la sensibilización sintomática, siendo esta concordancia mayor, en los casos de presentar los pacientes sintomatología respiratoria<sup>21,36</sup>.

La concentración del extracto de marisco capaz de producir una respuesta positiva, es menor en los pacientes alérgicos a marisco y atópicos que en los no atópicos, en éstos se precisa un extracto más concentrado para producir la misma respuesta<sup>54</sup>.

En los casos de la dermatitis ocupacional el diagnóstico es también mediante la prueba de prick y prick-prick, con el alimento crudo, tanto en la urticaria como en la dermatitis de contacto por proteínas, las pruebas de parche se realizará en piel afecta, la lectura se hace a los 20 minutos<sup>94,111-113</sup>.

Cuando las pruebas cutáneas resultan negativas, las probabilidades de presentar una prueba de provocación positiva con ese marisco son poco probables. Los mariscos, forman parte de los alimentos para los que las pruebas cutáneas correlacionan mejor con las manifestaciones clínicas<sup>117</sup>.

### 3.8.2.-Determinación de IgE específica sérica para los mariscos sospechosos

La IgE específica se ha determinado por diferentes métodos, los más usados son el Rast y actualmente, el método CAP ambos de Laboratorios Pharmacia Diagnostics. Consideramos positivos, los valores de IgE específica mayores a 0'35 KU/I o equivalentes.

En pacientes alérgicos a gamba, se ha demostrado una IgE específica elevada en más del 75% de los casos que consultaban por reacciones adversas a gambas. Aunque el porcentaje de individuos con valores de Rast elevados varía ampliamente, dependiendo la población estudiada, no se han comunicado casos de falsos positivos<sup>21</sup>.

De momento no se ha establecido su valor en cuanto a expresividad sintomática. Algunos autores han relacionado valores mayores a 17'5 KU/I en RAST con expresividad clínica<sup>118</sup>.

Daul y colaboradores<sup>21</sup>, estudian a un grupo de pacientes alérgicos a gamba, que presentaron una provocación doble ciego frente a placebo positiva, y encuentran una relación significativa entre los valores del Rast a gamba (con una unión mayor del 11%, considerando valores positivos a partir de una unión del 3%), con la intensidad de los síntomas ( $p < 0'05$ ), con el valor positivo en prick

test-mediante dilución a punto final( $p < 0'001$ )y con la cantidad de gambas necesarias para provocar la aparición de síntomas objetivos( $p < 0'001$ ). Y calculan un valor predictivo positivo del 87% con el test de provocación oral. Aunque los valores de IgE específica por sí sólo no fueron capaces de predecir la positividad en el test de provocación oral.

En un grupo de pacientes diagnosticados de alergia a gamba en pruebas de provocación doble ciego frente a placebo, los valores de IgE específica a gamba se ha visto que no variaban en un período de 24 meses a pesar de la falta de exposición. Se desconoce la duración exacta de estos anticuerpos, y hasta qué punto ésto constituye la base de la permanencia de la hipersensibilidad<sup>21,54</sup>. Lopata<sup>44</sup> encuentra que el 62% de una muestra de pacientes alérgicos a oreja de mar, presentan valores de IgE sérica específica positivos, hasta 10 años después de la última exposición.

Los niveles de IgE específica frente a marisco son más elevados en los pacientes si además son atópicos<sup>54</sup>. Al igual que con el resto de los alimentos el diagnóstico de alergia al marisco se ve dificultado por la ausencia de extractos correctamente estandarizados<sup>44</sup>. Las pruebas cutáneas y determinación de IgE específica sérica son útiles para identificar a los pacientes

sensibilizados al marisco y atópicos, pero, pueden no ser tan concluyentes en los no atópicos<sup>54</sup>.

### 3.8.3.-Dieta de eliminación

La desaparición de los síntomas una vez que se lleve cabo la dieta exenta del marisco sospechoso de causar la reacción, es el primer paso, antes de continuar con el estudio para llegar al diagnóstico cierto.

### 3.8.4.-Pruebas de provocación oral

La presencia de test cutáneos y/o IgE específica positivos para un alimento, no siempre se corresponde con una expresividad clínica, con una alergia sintomática para dicho alimento, por lo que deberemos confirmar la reproducción de los síntomas mediante la realización de la prueba de provocación oral.

Para realizar dicha prueba el paciente ha de cumplir los siguientes requisitos:

- El paciente ha de estar asintomático. Los pacientes asmáticos, deberán estar en fase estable, con valores de volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV1) igual o mayor del 80% de su valor teórico. Deberemos realizar un control con espirometría

simple o un control con medidas del pico de flujo máximo (PFM), en el caso de reacciones tardías durante al menos 8 horas.

- Se llevará a cabo por personal médico entrenado y con las medidas de tratamiento de urgencias disponibles para su utilización inmediata.

- Se suspenderá la medicación preventiva o sintomática, agonistas betaadrenérgicos, teofilinas, cromoglicato al menos 12 horas antes. Los antihistamínicos desde 96 horas hasta 45 días antes, según cuál sea el preparado farmacéutico, los antidepresivos tricíclicos al menos 96 horas antes y si es posible suspender los corticoides, aunque no existe un consenso general en este punto.

Se comenzará la provocación con el alimento sospechoso de causar la reacción más leve o con el que se sospeche una menor sensibilización. La provocación se realizará con el paciente en ayunas de al menos 4 horas. La cantidad del alimento con el que se debe iniciar la provocación será menor de la cantidad con la que el paciente ha experimentado la última reacción, teniendo en cuenta también la intensidad de la misma. Se aumentará la cantidad de forma progresiva y a intervalos de tiempo mayores que los que tardó en iniciarse la reacción. La provocación se completará con las cantidades adecuadas a la edad del paciente.

La provocación se hará en días diferentes para cada alimento.

Las pruebas de provocación oral pueden realizarse de tres formas metodológicas:

- Prueba de provocación oral abierta. En este caso se administra el alimento al paciente de forma abierta cocinado, sin condimentar. Es la ideal en el caso de síndrome de alergia oral. Si es negativa no requiere confirmación. Según algunos autores si es positiva deberá confirmarse con la técnica de doble ciego frente a placebo.

- Prueba de provocación oral simple ciego controlada con placebo. Se realiza con el alimento enmascarado para modificar su consistencia olor y sabor. Si su resultado es dudoso deberá realizarse la prueba en doble ciego frente a placebo para su confirmación.

- Prueba de provocación oral a doble ciego controlada con placebo, ofrece dificultades debido a que es necesario el enmascaramiento de los alimentos. Es definitiva en caso de provocaciones orales abiertas dudosas y en caso de síntomas subjetivos.

La prueba de provocación oral doble ciego frente a placebo es la prueba "oro" en el diagnóstico de cualquier alergia alimentaria. Es una prueba sensible y específica, pero no exenta

de riesgo. Ha sido descrito por varios autores, que los resultados de las pruebas de provocación, generalmente, reproducen los síntomas referidos previamente por el paciente, y que este hecho es independiente del tiempo transcurrido desde que ocurrió la primera o última reacción y el de la realización de la provocación<sup>36</sup>. Las pruebas negativas deberemos confirmarlas posteriormente mediante la prueba de provocación oral abierta.

No será necesaria la confirmación mediante la prueba de provocación oral en los casos de las reacciones recientes, consecutivas y de creciente intensidad y con mínimas cantidades de un marisco al que el paciente está sensibilizado. Tampoco será necesaria esta confirmación en caso de síntomas graves<sup>10</sup>.

Daul y colaboradores desarrollaron un protocolo de provocación oral en doble ciego frente a placebo para el diagnóstico de alergia a gamba, lo realizaron en dos fases, una en la que se realiza la provocación doble ciego frente a placebo y una segunda en provocación abierta que se realiza cuando la fase anterior es negativa.

En la primera fase se administra un extracto de gamba, cuyas cantidades se van aumentando progresivamente desde una dosis de 8mg (1 gamba), 32mg (4 gambas) y hasta una dosis final de 128mg equivalente a 16 gambas (64 gm de gambas cocidas) como máximo. Usando suero salino como placebo. Utilizaron helado de

vainilla y saborizante de jarabe de uvas para enmascarar el sabor y aumentar así la permanencia del extracto en la boca, lo que favorece la aparición de los síntomas de picor orofaríngeo, pues imita mejor la vía de exposición. Las dosis se dan con una hora de intervalo, hasta la aparición de síntomas objetivos o hasta alcanzar la máxima cantidad referida. En caso de tolerar esta fase los pacientes eran provocados de forma abierta con 16 gambas cocidas (64 gr). El estudio es considerado positivo si aparecen síntomas objetivos en alguna de las pruebas<sup>21,36</sup>.

No existen datos disponibles de dosis respuesta, en las pruebas de provocación oral con mariscos, que nos permitan conocer la dosis umbral capaz de provocar reacciones alérgicas en pacientes susceptibles<sup>119</sup>.

### **3.9.-Diagnóstico diferencial**

Lo deberemos realizar con las reacciones adversas producidas por otros alérgenos, con la ingestión de mariscos contaminados por: residuos de antibióticos, por los conservantes añadidos (sulfitos, glutamatos, tartracina, etc), por gérmenes, toxinas bacterianas o por toxinas naturales, parásitos<sup>21,100</sup>

Dentro de los gérmenes más frecuentes están *Clostridium botulinum*, *Stafilococcus aureus*, Virus entérico humano, Virus Norwalk, diferentes tipos de Vibrios, virus de la hepatitis A.

Entre la toxinas naturales más frecuentes en bivalvos, las producidas por dinoflagelados (mareas rojas): parálitica (saxotoxinas), neurotóxica (brevetoxinas), diarreica (ácido okadoico, dinofisistoxina, pectenotoxinas, yesotoxinas). En bivalvos y cangrejos, las producidas por diatomeas: amnésica (ácido domoico). En Europa se ha descubierto una nueva toxina (azaspiracida) de tipo diarreico. En el caso de las orejas de mar puede tener importancia una toxina procedente de las algas marinas ingeridas por el molusco, que tiene poder fotosensibilizante y provoca una reacción tipo urticarial en zonas corporales expuestas al sol.

En general en los síndromes producidos por gérmenes y sus toxinas, los síntomas predominantes son los gastrointestinales, con un período de incubación generalmente de varias horas. Y en el segundo lugar, un predominio de síntomas neurológicos entre los que pueden estar, síntomas de dificultad respiratoria.

El diagnóstico diferencial es sobre todo clínico, por lo que una historia clínica detallada y la exploración física del paciente serán fundamentales, así como las pruebas cutáneas y de provocación con el alimento libre de contaminación.

En la historia clínica: el tipo de alimento marino ingerido, cantidad consumida, forma de preparación culinaria: marinado, crudo (hepatitis A, *vibrios*, virus *Norwalk*, *anisakis*), cocido, seco, ahumado (botulismo), lugar donde comió: restaurante, país, ingestión de alcohol o medicamentos concomitantemente, práctica de ejercicio físico, tiempo desde la última reacción, frecuencia de las reacciones, comensales afectos, historia personal o familiar de atopia.

Es de reseñar un cuadro clínico descrito en surfistas consistente en una rinoconjuntivitis intensa con tos seca y dificultad respiratoria, producido por la aerosolización de dinoflagelados, cuadro autolimitado y que sólo precisa de tratamiento sintomático.

También se ha descrito un tipo de asma ocupacional en trabajadores de la industria de las ostras, producido no por proteínas de las ostras sino por las de unos parásitos habituales de las mismas<sup>98</sup>.

También deberemos realizar el diagnóstico diferencial para descartar la sensibilización o infestación por la larva del *Anisakis simplex*, especialmente en el caso de comer marisco crudo, sobretudo cefalópodos, aunque las referencias con respecto al marisco son mucho menores que con los pescados<sup>120</sup>.

### **3.10.-Tratamiento**

El único tratamiento válido es evitar la exposición<sup>3</sup>.

En casos de personas muy sensibles deberán evitar también la exposición inhalativa.

La reactividad cruzada entre mariscos es frecuente, pero no es la norma. Las restricciones se realizarán según los resultados de la historia clínica y de las provocaciones específicas para cada marisco. Teniendo en cuenta la frecuente reactividad cruzada, deberá realizarse dieta de todos los mariscos hasta comprobar la tolerancia a cada uno de ellos. Hay que tener en cuenta que la sensibilización aislada a un sólo tipo de crustáceo o molusco es excepcional.

Se recomienda un especial cuidado en la lectura del etiquetado de los alimentos preparados, para evitar ingestiones inadvertidas<sup>21</sup>.

En caso de ingestión inadvertida el paciente deberá administrarse la medicación sintomática adecuada para el tratamiento de las reacciones alérgicas<sup>93</sup>. Los pacientes con historia de reacciones graves deberán llevar un botiquín con adrenalina autoinyectable (Adreject 0'15 mg/ml ó 0'30 mg/ml de laboratorios Alk-Abelló®). La dosis recomendada es de 10

microgramos/Kg lo que se tendrá en cuenta por si fuese necesario recomendar más de 1 aplicación en caso de anafilaxia.

Es importante hacer especial recomendación a los pacientes con síndrome de alergia oral del riesgo de minimizar este síntoma con la administración de antihistamínicos, ante la posibilidad de progresión de la reacción hacia la gravedad<sup>3</sup>. Los niños con jornada escolar que incluya comedor deben contar con un informe detallado del tratamiento a seguir en caso de ingestión accidental<sup>121</sup>.

Algunos autores recomiendan como prevención a los pacientes alérgicos a los ácaros evitar la ingestión de caracoles 67,70-72,74.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que a los niños con riesgo atópico elevado, no se introduzcan los mariscos en su alimentación hasta pasados los 3 años de edad <sup>103</sup>.

#### Una mirada al futuro

Una vez que conozcamos la secuencia de aminoácidos de los epítomos de unión a células B y T capaces de reducir la respuesta de IgG e IgE específicas frente a tropomiosina, se iniciarían las bases para una inmunoterapia con péptidos como tratamiento de la alergia al marisco y la posibilidad de criar marisco hipoalergénico<sup>60</sup>.

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

1. Estudio epidemiológico de sensibilización alérgica al marisco entre los pacientes del Área sanitaria de A Coruña, que acuden a las consultas del servicio de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña.
2. Conocer las características clínicas de dicha sensibilización y de la reactividad clínica que presentan estos pacientes frente a las diferentes especies de marisco.
3. Investigar factores de riesgo de sensibilización a mariscos mediante la comparación de las diferentes variables asociadas en este grupo de pacientes alérgicos a marisco en relación a un grupo control.

## **5.-MATERIAL Y MÉTODO**

## 5.1.-MATERIAL

### 5.1.1.-PACIENTES

El estudio se realizó en pacientes del Área Sanitaria de A Coruña, atendidos en el Servicio de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña.

1. La muestra recogida se compone de un total de 108 pacientes diagnosticados de sensibilización alérgica al marisco.
2. El grupo control, compuesto por un total de 108 pacientes.

### 5.1.2.-ALÉRGENOS

#### 5.1.2.1.-EXTRACTOS ALERGÉNICOS UTILIZADOS PARA LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS IN VIVO:

- PRUEBAS CUTÁNEAS:

Se utilizaron extracto alérgicos comerciales distribuidos por el laboratorio Bial Arístegui SA Bilbao.

Antígenos de ácaros mayores

- *Dermatophagoydes pteronyssinus* (5.000 E/ml)
- *Dermatophagoydes farinae* (5.000 E/ml)

Antígenos de ácaros menores:

- *Lepidoglyphus destructor* (5.000 E/ml)
- *Tyrophagos putrescentiae* (5.000 E/ml)
- *Acarus siro* (5.000 E/ml)

Antígenos de pólenes:

- Mezcla de pólenes de árboles I (*fraxinus, populus, salix*) y II (*robinia, sambucus, tilia*) (20.000E/ml)
- Mezcla de gramíneas salvajes (*Agrostis, Anthoxathum, Dactylis, Festuca, Holcus, Lolium, Phleum, Poa*)(20.000 E/ml)
- Mezcla de malezas I (*Artemisia, oreales, Rumex*) y II (*Chenopodium, Chrysanthemum, Urtica*)(20.000 E/ml)

Antígenos de hongos:

- *Alternaria alternata* (10 mg/ml)
- *Cladosporium herbarum*(10 mg/ml)
- *Penicillium notatum*(10 mg/ml)
- *Aspergillus fumigatus*(10 mg/ml)
- *Mucor mucedo*(10 mg/ml)

Antígenos de animales:

- Epitelio de perro (2'95mg/ml)
- Epitelio de gato (9'45mg/ml)

Otros antígenos:

- Cáscara de soja (1mg/ml)
- Látex (10 mg/ml)

Antígenos de otros invertebrados:

- *Blatella germanica* (1mg/ml)
- *Blatta orientalis* (1mg/ml)
- *Periplaneta americana* (1mg/ml)
- *Aedes communis* (1mg/ml)
- *Culex Pipiens* (1mg/ml)
- *Anisakis simplex* (0'1mg/ml)

Antígenos de alimentos:

- Pulpo (*Octopus vulgaris*) (1mg/ml)
- Calamar (*Todarodes pacificus*) (1mg/ml)
- Caracol de tierra (*Helix aspersa*) (1mg/ml)
- Almeja (*ruditapes spp*) (1mg/ml)
- Mejillón (*Mytilus edulis*) (1mg/ml)
- Gamba (*Pandalus borealis*) (1mg/ml)
- Langostino (*Penaeus indicus*) (1mg/ml)
- Langosta (*Palinurus vulgaris*) (1mg/ml)
- Cangrejo (*Micropipus puber*) (1mg/ml)
- Percebe (*Pollicipes*) (1mg/ml)
- Mezcla de pescados blancos (merluza, gallo) (1mg/ml)
- Mezcla de pescados azules(atún, sardina)(1mg/ml)

Para las pruebas cutáneas con la técnica en prick-prick se usaron los alimentos del mercado local, crudos y cocidos sin sal ni ningún otro condimento.

Se utilizaron como control de positividad un extracto de diclorhidrato de Histamina a una concentración de 10 mg/ml, y como control de negatividad un extracto de solución salina fisiológica fenolada al 0'5%.

### ▪ ALIMENTOS USADOS PARA LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN ORAL:

Se usaron los alimentos aportados por el paciente, y que fueron comprados en los mercados locales, cocidos sin ningún condimento, la cantidad total en caso de negatividad de la prueba sería la correspondiente a 12 gambas, 6 cigalas, 12 percebes, 2 nécoras, medio centollo, una langosta, 12 almejas, 12 mejillones, 200gr de pulpo, 200gr de calamar.

#### 5.1.2.2.-EXTRACTOS ALERGÉNICOS UTILIZADOS PARA LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS IN VITRO:

Los antígenos utilizados fueron los suministrados por la casa comercial para CAP Diagnostic System (Farmacia AB diagnostics, Uppsala Sweden) para todo los alérgenos excepto para la determinación de la IgE específica para percebe.

La determinación de IgE específica para percebe se llevó a cabo en los laboratorios de Bial Aristegui, utilizando discos Bial Arístegui con el alérgeno de percebe acoplado (2mg/disco) a discos activados con BrCN.

### 5.2.-METODO

#### 5.2.1.-EVALUACIONES REALIZADAS

Para cada uno de los pacientes se cumplimentó un protocolo previamente establecido, según el cual se recogieron datos referentes a:

##### 5.2.1.1.-DATOS DEMOGRÁFICOS:

Incluyen: fecha de nacimiento, sexo y fecha de la primera y de la última consulta.

##### 5.2.1.2.-DATOS CLÍNICOS RELEVANTES:

- Antecedentes personales de atopia: se determinó si el paciente refirió clínica alérgica en relación con la exposición a

aeroalérgenos. Esto incluye conjuntivitis, rinitis, asma bronquial y dermatitis atópica.

- Antecedentes personales de reacción adversa frente a picaduras de insectos.
- Alergia a otros alimentos.
- Qué tipo de alimentos.
- Antecedentes familiares de alergia al marisco.
- Edad de inicio de los síntomas de alergia al marisco.
- Marisco/s culpable/s: se consideraron crustáceos: (percebe, nécora/centollo/buey de mar, gamba/langostino/langosta), moluscos: bivalvos (almeja, mejillón), cefalópodos (pulpo, calamar) o gasterópodos (caracol).
- Número de reacciones presentadas con cada tipo de marisco.
- Periodo de latencia de los síntomas: inmediato hasta 15 minutos / menos de 1 hora / más de 1 hora.
- Tolerancia de otros mariscos diferentes del causante de la/s reacción/es.
- Tipo de síntomas presentados, incluye:
  - Síntomas relacionados con la ingestión de marisco:
    - ★ Síntomas cutáneos (síndrome de alergia oral, urticaria, angioedema agudos, dermatitis atópica)
    - ★ Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, abdominalgias, diarrea).
    - ★ Síntomas respiratorios (conjuntivitis, rinitis, asma)
    - ★ Síntomas anafilácticos (afectación de al menos dos órganos conjuntamente, siendo uno de ellos el sistema cardiovascular).
  - Síntomas secundarios a otras vías de exposición:
    - ★ Síntomas por la inhalación del marisco.
    - ★ Síntomas al contacto con el marisco.

- Realizamos una clasificación de los síntomas según su intensidad en:
  - Leves: síntomas locales: SAO, angioedema/urticaria local, síntomas al contacto con las manos.
  - Moderados: síntomas de Conjuntivitis, rinitis, urticaria/angioedema general.
  - Graves: síntomas de dificultad respiratoria de tipo laríngeo o de asma, síntomas gastrointestinales y síntomas de anafilaxia.
  
- Tratamiento con inmunoterapia previo al inicio de la reacción alérgica al marisco.

### 5.2.1.3.-PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECIFICAS:

#### 5.2.1.3.1.-CONCEPTOS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Consideramos como criterios diagnósticos de inclusión de los pacientes dentro del grupo de sensibilizados al marisco (GSM) la existencia conjunta de: una historia clínica compatible con una sintomatología alérgica provocada por la ingestión de un mismo marisco, que en varias ocasiones ha provocado la reacción, o bien han provocado una única reacción de intensidad moderada o grave apoyada por unas pruebas cutáneas y/o sérica de determinación de IgE específica positivas para dicho marisco.

Definimos a los pacientes pertenecientes al grupo control como aquellos pacientes que acuden por diferentes motivos a nuestras consultas de alergia y que toleran la exposición al marisco, a este grupo de pacientes control se les practica así mismo las pruebas cutáneas con la batería de aeroalérgenos protocolizada para este estudio y la batería de alimentos.

En cuanto a los pacientes pertenecientes al grupo de pacientes sensibilizados al marisco, haremos las siguientes distinciones según los pacientes toleren posteriormente el marisco para el que se ha demostrado sensibilización alérgica, o no lo toleren:

1) Pacientes no tolerantes: Serán clasificados en este apartado:

- Aquéllos pacientes para los que se ha demostrado la existencia de una sensibilización alérgica al marisco sospechoso por historia clínica, y que han reaccionado en más de una ocasión con pequeñas cantidades de dicho marisco.
- Aquéllos pacientes para los que se ha demostrado la existencia de una sensibilización alérgica al marisco sospechoso por historia clínica que refieren una única reacción previa al diagnóstico, de intensidad moderada-grave.
- Aquéllos pacientes para los que se ha demostrado la existencia de una sensibilización alérgica al marisco sospechoso por historia clínica y que habiendo presentado una única reacción previa al estudio de intensidad leve o moderada, se les somete a una prueba de provocación oral controlada con la misma especie de marisco, lo cual origina síntomas objetivos de naturaleza inequívocamente alérgica.

2) Pacientes tolerantes: todos aquéllos pacientes que aunque presentan una sensibilización de mecanismo alérgico mediado por la IgE frente a la especie de marisco sospechoso por historia clínica, en una ingestión posterior lo toleran pues no les origina manifestaciones clínicas alérgicas.

Definimos el término “Atopia” como la tendencia a una respuesta exagerada por anticuerpos IgE, demostrada por la presencia de una ó más pruebas cutáneas positivas o unas concentraciones plasmáticas de IgE específica frente a un alérgeno mayor a 0'35 ku/l del método CAP de Pharmacia o equivalentes

frente a alguno de los alérgenos inhalados habituales de nuestro medioambiente y del específico de cada paciente<sup>125</sup>.

### 5.2.1.3.2.-Prueba diagnóstica in vivo:

#### Pruebas cutáneas para la determinación de atopia:

Se realizaron pruebas cutáneas para una batería de los aeroalérgenos considerados habituales en el área sanitaria y se añadieron otros según el riente individual de cada paciente. Se utilizaron los siguientes extractos comerciales: mezcla de pólenes de árboles, mezcla de gramíneas salvajes y cultivadas, mezcla de malezas, hongos: *alternaria tenuis*, *cladosporium spp*, *penicillium spp*, *aspergillus fumigatus*, *mucor mucedo*, cáscara de soja, látex natural, epitelio de perro, epitelio de gato, ácaros mayores y menores: *Dermatophagoydes pteronyssinus*, *Dermatophagoydes farinae*, *Lepidoglifos destructor*, *Tyrophagos putrescentiae*, *Acaro siro*. Otros artrópodos: *Blatella germanica* y *orientalis*, *Periplaneta americana*, *Aedes communis*, *Culex Pipiens*.

#### Pruebas cutáneas para determinar la sensibilización alérgica al marisco:

Pruebas cutáneas para una batería de alérgenos comerciales de 10 mariscos: pulpo (*Octopus vulgaris*), calamar (*Todarodes pacificus*), caracol de tierra (*Helix aspersa*), almeja (*ruditapes spp*) y mejillón (*Mytilus edulis*), gamba (*Pandalus borealis*), langostino (*Penaeus indicus*), langosta (*Palinurus vulgaris*), cangrejo (*Micropipus puber*), percebe (*Pollicipes*). Y para otros 3 alérgenos alimentarios: mezcla de pescados blancos, mezcla de pescados azules y anisakis simplex. Se añadieron otros alimentos si así lo sugería la historia clínica de cada paciente. En los casos dudosos o de no existir el antígeno comercial se realizaron pruebas mediante la técnica de prick-prick con el alimento natural crudo y cocido.

La fiabilidad de las pruebas se evaluó con controles de positividad con un extracto de histamina y de negatividad con un extracto de solución salina fisiológica fenolada.

Las pruebas cutáneas fueron llevadas acabo siguiendo las recomendaciones internacionales, mediante técnica de prick en la cara anterior de los antebrazos con lancetas de 1mm estandarizadas, su valoración se efectuó realizando una única lectura a los 15 minutos, considerando pruebas positivas las que provocaban una pápula eritematosa cuyo diámetro mayor era igual o superior a 3mm sobre la pápula obtenida con el control de negatividad, y siempre que se hubiese comprobado la perfecta reactividad cutánea por la positividad encontrada en la prueba con la histamina, para lo cual el paciente debía retirar todo medicamento que pudiese influir en las mismas ( antihistamínicos y corticoides tópicos en la zona) y no debía presentar ningún trastorno cutáneo en la zona de aplicación (eccema o urticaria facticia)<sup>123</sup>.

### Pruebas de provocación oral controlada con marisco.

Se realizó de forma abierta, en los casos con clínica más ambigua y con una única reacción, siempre que ésta no fuese una reacción de intensidad moderada-grave o anafiláctica. Se realizó provocación abierta, con el alimento cocido en agua sin condimentar y alcanzando la cantidad suficiente a una ingesta correspondiente a una ración de una comida habitual de 200 gramos de carne sin desperdicios o a las piezas del marisco referidas por el paciente como causantes de reacción hasta alcanzar la dosis total que hemos determinado para cada especie<sup>124</sup>.

El procedimiento a seguir en las pruebas de provocación oral y los riesgos consecuentes se le explicó a cada uno de los pacientes y se entregó para su cumplimentación por parte del paciente o tutor un documento de consentimiento informado previo a la realización de la prueba de provocación controlada.

### 5.2.1.3.3.-Pruebas diagnósticas in vitro:

#### Determinación de la IgE total

Los ensayos se realizaron utilizando el sistema automatizado ImmunoCap 250<sup>®</sup> de la firma Pharmacia Diagnostics.

El método de detección tiene el siguiente fundamento:

Anticuerpos anti – IgE, unidos covalentemente a una matriz sólida (ImmunoCap), reaccionan con la IgE del suero del paciente. Tras un lavado, se añaden anticuerpos anti – IgE unidos a un enzima (conjugado). Tras una incubación, el conjugado no unido se elimina mediante otro lavado y el complejo final es posteriormente incubado con una solución de desarrollo formándose un fluorocromo. Tras añadir una solución de parada de reacción, se lee la fluorescencia del eluato que será proporcional a la cantidad de IgE existente en la muestra analizada.

Para la calibración, se utilizan standards calibrados según la 2<sup>a</sup> Preparación Internacional de Referencia 75/502 de IgE sérica humana de la OMS.

El rango de medida para muestras no diluídas es de 2 a 5000 kU/L.

#### Determinación de la IgE específica

Los ensayos se realizaron utilizando el sistema automatizado ImmunoCap 250<sup>®</sup> de la firma Pharmacia Diagnostics.

El método de detección tiene el siguiente fundamento:

El alérgeno covalentemente unido a una matriz sólida (ImmunoCap), reacciona con la IgE específica contenida en el suero del paciente. Tras efectuar lavados para eliminar IgE no específica, se añade un anticuerpo anti – IgE marcado con un enzima (conjugado), que formará un complejo con la IgE previamente unida al alérgeno. Tras un período de incubación, un

posterior lavado arrastra el conjugado no unido. A continuación se añade un reactivo que, en presencia del enzima del conjugado, formará un fluorocromo. Tras un período de reacción, se añade un reactivo de parada, tras lo cual se lee la fluorescencia del eluato. La intensidad de la señal será proporcional a la concentración de IgE específica de la muestra. Se utilizan calibradores basados en IgE Standard de la OMS <sup>122</sup> y los resultados se expresan en kU/L, cuantificándose el nivel de IgE Específicas en los siguientes grupos:

- Clase 0, negativo: valores <0'35 KU/L
- Clase 1, bajo: 0'3-0'70 KU/L
- Clase 2, moderado: 0'71-3'50 KU/L
- Clase 3, alto: 3'51-17'50 KU/L
- Clase 4, muy alto: 17'51-50 KU/L
- Clase 5, muy alto: 50'01-100 KU/L
- Clase 6, muy alto: >100 KU/L

Se consideraron cifras positivas las correspondientes a unos valores para IgE específica superiores a 0,35 KU/l o equivalentes.

### Determinación de la IgE específica para percebe:

La determinación de IgE específica para percebe se llevó a cabo en los laboratorios de Bial Aristegui, utilizando discos Bial Aristegui con el alérgeno de percebe acoplado (2mg/disco) a discos activados con BrCN, el desarrollo se efectuó mediante el kit de HY-TEC EIA para la IgE específica (Hycor Biomedical Inc.).

## 5.2.2-DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo lo largo de los años 1992 a 2000.

### 1. Estudio descriptivo

Se realizó un estudio observacional de todas las variables recogidas en los pacientes diagnosticados de sensibilización alérgica al marisco (PSM) en las consultas externas de la Unidad de Alergia del Hospital Juan Canalejo de A Coruña

### 2. Estudio analítico de casos y controles

Se realizó un estudio comparativo entre pacientes sensibilizados al marisco y pacientes no sensibilizados para evaluar factores de riesgo de sensibilización.

#### 5.2.2.1-CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE LOS CASOS

De todos los pacientes atendidos en las consultas externas de la Unidad de Alergia del Hospital Juan Canalejo de A Coruña desde el 1 de Enero de 1992 hasta el 31 de Diciembre de 1999 se consideraron:

#### Criterios de inclusión:

Todos los pacientes que refirieron sintomatología compatible con una reacción alérgica típica relacionada con la ingestión de marisco y posteriormente se demostró la existencia de un mecanismo mediado por la

IgE mediante pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica sérica positivas para el marisco sospechoso.

Criterios de exclusión:

Todos los pacientes en los que, aún con una clínica compatible con una reacción alérgica típica relacionada con la ingestión de marisco, se obtuvo un resultado negativo tanto en las pruebas cutáneas como en la determinación de IgE específica sérica.

5.2.2.2-CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN DE LOS CONTROLES

De todos los pacientes atendidos en las consultas externas de la Unidad de Alergia del Hospital Juan Canalejo de A Coruña desde el 1 de enero hasta el 8 de junio de 2000 se consideraron:

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes que refirieron no haber tenido nunca una sintomatología compatible con una reacción alérgica típica relacionada con la ingestión de marisco.

Criterios de exclusión:

Pacientes que refieren haber tenido en algún momento una sintomatología compatible con una reacción alérgica típica relacionada con la ingestión de marisco.

**5.2.3.-METODO ESTADISTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables numéricas se expresan como media  $\pm$  desviación

estándar, con el cálculo de la mediana y el rango correspondiente. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje, con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

En el grupo de pacientes alérgicos, la reactividad cruzada entre las diferentes especies de marisco implicadas en las reacciones alérgicas se exploró mediante el test chi-cuadrado y el cálculo del odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%. A su vez, la concordancia entre las reacciones alérgicas referidas por los pacientes y los resultados de las pruebas cutáneas que se les practicaron se evaluó mediante el coeficiente Kappa.

Para la comparación con el grupo control de pacientes no alérgicos, se utilizó para las variables cualitativas el test chi-cuadrado con el cálculo del OR y su intervalo de confianza al 95%. Tras contrastar la normalidad de las variables numéricas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, la comparación de medias se realizó mediante el test t de Student. Finalmente, se comparó la prevalencia de atopia en el grupo de alérgicos y en el grupo control, así como su sensibilización a ácaros, cucarachas, mosquitos y anisakis. Para ello se utilizaron modelos de regresión logística que permitieron ajustar simultáneamente por las características sociodemográficas de ambos grupos.

Se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ . Todos los tests se realizaron con un planteamiento bilateral. Como paquete estadístico en los cálculos matemáticos se ha empleado el programa SPSS Inc. Versión 12.0.

### **5.2.4-PROTOCOLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Consentimiento informado para la realización de las pruebas de provocación oral de acuerdo con el artículo 10 de la Ley General de Sanidad del 25/4/86.

## **6.-RESULTADOS**

### **6.1.-PREVALENCIA DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA AL MARISCO.**

En las consultas de la Unidad de Alergia del Hospital Juan Canalejo de A Coruña, entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1999 se han atendido 11.921 pacientes, de los cuales 108 fueron diagnosticados de sensibilización alérgica al marisco. Esto indica una prevalencia del 0'9%.

### **6.2.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES SENSIBILIZADOS AL MARISCO.**

De los pacientes sensibilizados al marisco, el 51,9% ( $n_1=56$ ) han sido hombres y el 48,1% ( $n_2=52$ ) mujeres y la media de edad al diagnóstico ha sido de 26,4( $\pm 13,4$ ) años. La persona de más edad tenía 86 años y la más joven 3 años.

### **6.3.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES SENSIBILIZADOS AL MARISCO.**

#### **6.3.1.-Edad de inicio de las primeras manifestaciones de alergia al marisco:**

La media de edad ha sido de 18,5( $\pm 13,8$ ) años. La persona más joven que presentó manifestaciones alérgicas tenía 1 año y la de mayor edad 78 años. El tiempo medio transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y la fecha de la primera consulta en la Unidad de Alergia ha sido de 9 años ( $\pm 7'1$ ) con una mediana de 8 años(0-30).

El tiempo medio que llevaban sensibilizados al marisco desde el inicio de los síntomas hasta la última consulta los pacientes de esta muestra es de 11'2 años ( $\pm 7'7$ ), con una mediana de 9'5 años (0-31).

### **6.3.2.-Periodo de latencia de los síntomas alérgicos:**

Un 82'4% (n=89) de los PSM presentaron síntomas alérgicos en los 15 minutos siguientes al consumo de marisco, un 14'8% (n=16) lo hicieron entre 15 minutos y 1 hora y un 2'7% (n=3) presentó los síntomas después de 1 hora de la ingesta de marisco.

El tiempo medio de aparición de síntomas después de la ingestión ha sido de 13,9( $\pm 22$ ) minutos, siendo el de aparición más precoz a los 5 minutos y el más tardío de 3 horas después de la ingesta.

### **6.3.3.-Alergia a otros alimentos:**

El 12% referían reaccionar además con la ingestión de otros alimentos: 5 con pescado, 2 con huevo, 2 con fruta, 1 con legumbres y 1 con frutos secos, todos ellos atópicos sensibilizados a ácaros.

### **6.3.4.-Antecedentes familiares de alergia al marisco:**

El 10,3% (n=11) refirieron antecedentes familiares de alergia al marisco.

### **6.3.5.-Número de reacciones adversas al marisco:**

De los 108 pacientes sensibilizados al marisco, el 93,5% (n=101) refieren haber padecido dos o más reacciones adversas tras la exposición al

marisco. El 6'5% (n=7) presentaron una única reacción que relacionaron con la ingestión de marisco.

**6.3.6.-Tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según refieren los pacientes:**

La mayor parte de los pacientes sensibilizados al marisco referían reacciones alérgicas a crustáceos (94'4%, n=102) y el 40'7%(n=44) a moluscos. La distribución del tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según lo referido por los pacientes se muestra en la Tabla 11.

<b>Tabla 11</b>			
<b>Tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según lo referido por los pacientes</b>			
	Nº pacientes alérgicos	Nº pruebas realizadas	% pacientes alérgicos
<b>Crustáceos</b>	<b>102</b>	<b>108</b>	<b>94,4%</b>
Exclusivamente crustáceos	64	102	62,7%
Crustáceos + Cefalópodos	15	102	14,7%
Crustáceos + Bivalvos	7	102	6,9%
Crustáceos + Cefalópodos + Bivalvos	16	102	15,7%
<b>Moluscos</b>	<b>44</b>	<b>108</b>	<b>40,7%</b>
Exclusivamente moluscos	6	44	13,6%
Moluscos + crustáceos	38	44	86,4%
<b>Cefalópodos</b>	<b>36</b>	<b>108</b>	<b>33,3%</b>
Exclusivamente cefalópodos	4	36	11,1%
Crustáceos + Cefalópodos	15	36	41,7%
Cefalópodos + Bivalvos	1	36	2,8%
Crustáceos + Cefalópodos + Bivalvos	16	36	44,4%
<b>Bivalvos</b>	<b>24</b>	<b>108</b>	<b>22,2%</b>
Exclusivamente bivalvos	0	24	0,0%
Crustáceos + Bivalvos	7	24	29,2%
Cefalópodos + Bivalvos	1	24	4,2%
Crustáceos + Cefalópodos + Bivalvos	16	24	66,6%
<b>Gasterópodos</b>	<b>1</b>	<b>108</b>	<b>0,93%</b>
Exclusivamente	1	1	100%

No hemos encontrado relación significativa, entre la presencia de reacción con la ingestión de crustáceos y los diferentes moluscos. Sí se constató una mayor reacción a bivalvos entre los pacientes que reaccionaban con los cefalópodos. Tabla 12.

<b>Tabla 12</b>			
<b>Riesgo de reaccionar a diferentes mariscos</b>			
<b>A.crustáceos</b>	<b>A. bivalvos%</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>A.cefalópodos</b>
Si / No	22'5 / 16'7	1'45(1'16-13'09)	30'4 / 83'3
<b>A. cefalópodos</b>			
Si / No	47 / 9'7	8'30(3'00-22'99)	

### 6.3.7.-Síntomas presentados:

De los pacientes alérgicos, 17(15,9%) pacientes presentaron síntomas leves, 23(21,5%) síntomas moderados, y 67(62,6%) síntomas graves. La distribución según la frecuencia de los síntomas presentados se muestra en la siguiente tabla (Tabla 13):

<b>Tabla 13.</b>				
<b>Distribución de frecuencias de los síntomas de alergia al marisco</b>				
			<b>N</b>	<b>%</b>
<b>SÍNTOMAS CUTÁNEOS</b>	<b>n/N</b>	<b>%</b>	104	96,3%
SAO	57/104	54,8%		
Síntomas de contacto con las manos	31/104	31,6%		
Urticaria y/o Angioedema local	22/104	21,2%		
Urticaria y/o Angioedema general	18/102	17,3%		
<b>SÍNTOMAS RESPIRATORIOS</b>			66	62,3%
Asma	39/65	60%		
Molestias faríngeas	38/64	59,4%		
Conjuntivitis	32/66	48,5%		
Rinitis	19/66	28,8%		
<b>SÍNTOMAS DIGESTIVOS</b>			20	18,5%
<b>SÍNTOMAS ANAFILÁCTICOS</b>			13	12%

Encontramos que el 78'7% de nuestros pacientes refieren síntomas locales por contacto, y el 50% síntomas con la inhalación del marisco, sobre todo con los vapores emitidos al cocinarlos.

#### 6.3.7.1.-Características específicas de los pacientes que presentaron síntomas cutáneos:

Todos los pacientes que presentaron síntomas cutáneos en manos (n=31) lo hicieron tras la manipulación de marisco cocido. De éstos, la cuarta parte (n=8)

presentaron además clínica local orofaríngea de angioedema y/o urticaria de contacto. Los síntomas cutáneos exclusivamente eran referidos por el 22'1%(n=23) de los pacientes, el resto presentaban estos síntomas asociados a la afectación de otros sistemas orgánicos, así a síntomas gastrointestinales exclusivamente en el 2'9% (n=3) de los casos, y en el 32'7% (n=34) de los pacientes asociados a síntomas respiratorios exclusivamente.

El SAO fue el síntoma cutáneo más frecuente. La edad media del grupo de pacientes que refirieron SAO (21'8 años) resultó ser menor que la del grupo sin él (32'06 años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ; 95% IC:(4'85; 15'53). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de edad de los otros grupos clínicos.

Según la clasificación del SAO en cuatro niveles los resultados fueron:

- Nivel 1: en 4 pacientes el SAO fue el único síntoma presentado, relacionándose tanto con crustáceos, cefalópodos (pulpo) y bivalvos (almejas).
- Nivel 2: en ningún paciente el SAO se asoció exclusivamente a síntomas gastrointestinales.
- Nivel 3: en 49 pacientes el SAO se asoció a síntomas sistémicos de urticaria, rinoconjuntivitis y/o asma.
- Nivel 4: en 4 pacientes el SAO se asoció a síntomas de compromiso vital.

En 19 pacientes el SAO se asoció a otros síntomas relacionados con la exposición por contacto en otras localizaciones, como en manos al pelar el marisco o síntomas en la cara si contactan con las manos manchadas con marisco.

En 29 pacientes el SAO se asoció además a síntomas con la inhalación de los vapores de cocción de los mariscos, tanto con crustáceos como con cefalópodos.

### 6.3.7.2.-Características de los pacientes que presentaron síntomas respiratorios:

De los pacientes que refirieron síntomas respiratorios, un 79% (n=52) los relacionaron con la inhalación de los vapores de cocción. De los pacientes que presentaban asma por la alergia al marisco, un 72% (n=28) ya tenían antecedentes personales de asma por aeroalérgenos.

Si relacionamos la clínica atópica con la clínica presentada con motivo de la alergia alimentaria nos encontramos con que el 46'7% de los pacientes que refieren clínica de asma bronquial con la ingestión del marisco culpable y el 62'55 de los que refieren clínica de asma bronquial con la inhalación de los vapores de cocción del marisco, tienen antecedentes personales de asma bronquial por ácaros.

### 6.3.7.3.-Características de los pacientes que presentaron síntomas digestivos:

De los pacientes con síntomas digestivos, un 10% (n=2) presentaron exclusivamente síntomas gastrointestinales. Uno de estos casos presentó un periodo de latencia de 60 minutos, con niveles de IgE específica para crustáceos elevada (12' Ku/l para cangrejo, 5'54 para gamba, 4 para percebe) y varias reacciones con diferentes crustáceos siempre con la misma sintomatología. El otro paciente presentó un período de latencia de menos de 15 minutos y valores de IgE específica superiores a 3 Ku/l y varias reacciones y síntomas de malestar general relacionados con la inhalación de los vapores.

Un 20% (n=4) presentaron los síntomas gastrointestinales en el contexto de una anafilaxia, el 65% (n=13) restante manifestaron además síntomas respiratorios y cutáneos asociados, y en un paciente se asoció exclusivamente a SAO.

Los mariscos causales de síntomas digestivos fueron en el 50% (n=10) de los casos, crustáceos y moluscos (bivalvos y cefalópodos) y en el otro 50% sólo por crustáceos.

### 6.3.7.4.-Características de los pacientes que presentaron síntomas anafilácticos:

El 12% de los pacientes, presentaron manifestaciones de anafilaxia (n=13), 7 eran mujeres y 5 varones, con una edad media de  $28'1 \pm 11'5$  (Rango: 15-48) años, todos ellos atópicos. Con respecto al tipo de marisco causal, en 8 casos los crustáceos fueron los desencadenantes, y todos ellos toleraron los moluscos e incluso alguna especie de crustáceo diferente del culpable. En 3 de los pacientes la anafilaxia se asoció a crustáceos y moluscos. Con posterioridad ninguno de ellos toleró los crustáceos pero en algún caso sí toleraron los bivalvos. En los 2 pacientes restantes la reacción fue causada por cefalópodos (en un caso por pulpo aunque toleró los calamares y en el otro caso por calamares aunque sí toleró el pulpo).

Cuatro pacientes presentaron síntomas con la inhalación de los vapores de cocción. En 5 pacientes el cuadro sintomático apareció tras la ingestión de una comida con varios tipos de mariscos, en el resto sólo en relación con uno. Todos habían experimentado más de una reacción previa con mariscos.

Uno de los casos incluido en este grupo había presentado una única reacción de tipo urticarial generalizada leve en el momento de la consulta, por éste motivo se le realizó una provocación oral abierta controlada con diferentes mariscos en diferentes días, tolerando almejas, langostinos y presentando el cuadro anafiláctico durante la provocación controlada con langosta a las 5 horas de iniciada la provocación y al cabo de una hora de haber finalizado la prueba tras la ingestión de la dosis total (una langosta).

6.3.7.4.1-Antecedentes personales de clínica de atopia en relación con la presencia de síntomas anafilácticos:

Todos los pacientes eran atópicos. El 38'5% (n=5), con asma bronquial, asociado a rinoconjuntivitis en 4 casos y en uno además a dermatitis atópica. Cuatro de estos pacientes no refirieron ninguno de estos antecedentes.

### **6.3.8.-Manifestaciones clínicas de origen ocupacional:**

Dos pacientes eran trabajadores del ramo de la hostelería, ninguno de ellos refería síntomas con los vapores de cocción, en un caso el paciente toleró los mariscos en la prueba de provocación oral. El otro caso con síntomas anafilácticos no volvió a ingerirlos.

## **6.4.-RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS CON DIFERENTES MARISCOS:**

Se realizaron 915 pruebas cutáneas, resultando positivas 520, con una media de 8'47 pruebas realizadas por paciente(mínimo: 0-máximo:9) y con una media de 4'81 pruebas cutáneas positivas por paciente(mínimo:0-máximo:9), con una media de 57'32% de pruebas cutáneas positivas.

Se realizaron pruebas cutáneas a 107 pacientes, de los cuales el 95'3%(n=102) dieron resultado positivo a crustáceos. El 57%(n=61) de estos pacientes presentaban pruebas cutáneas positivas para moluscos. La distribución del tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según los resultados de las pruebas cutáneas se muestra en la Tabla 14.

<b>Tabla 14</b>			
<b>Distribución porcentual del tipo de marisco implicado en las reacciones alérgicas según el resultado de las pruebas cutáneas.</b>			
	<b>Nº pacientes alérgicos</b>	<b>Nº de pruebas realizadas</b>	<b>% pacientes alérgicos</b>
<b>Crustáceos</b>	102	107	95,3%
Exclusivamente crustáceos	47	102	46%
E. Crustáceos + Cefalópodos	14	102	13'7%
E. Crustáceos + Bivalvos	14	102	13'7%
Crustáceos + Cefalópodos + Bivalvos	27	102	26'4%
<b>Cefalópodos</b>	43	107	40,2%
Exclusivamente cefalópodos	1	43	2'3%
E. Cefalópodos +Crustáceos	14	43	32'5%
E. Cefalópodos + Bivalvos	1	43	2'3%
<b>Bivalvos</b>	43	107	40,2%
Exclusivamente bivalvos	1	43	2'3%
<b>Gasterópodos</b>	24	91	26,4%
Exclusivamente gasterópodos	1	24	4'2%
E.caracol+bivalvos	1	24	4'2%
E.caracol+cefalópodos	1	24	4'2%
Caracol+ crustáceos	21	24	87'5%
<b>Moluscos</b>	61	107	57%
Exclusivamente moluscos	4	61	6'5%
Moluscos+ crustáceos	57	61	93'4%

No se ha encontrado relación entre la positividad en las pruebas a crustáceos y a los diferentes moluscos. Sí hemos encontrado relación entre las

diferentes especies pertenecientes al mismo phylum. Los pacientes con pruebas cutáneas positivas a cefalópodos presentaron una mayor positividad a los bivalvos. Tabla 15

<b>Tabla 15</b>				
<b>Relación entre la positividad de las pruebas cutáneas a las diferentes especies de marisco</b>				
<b>Pruebas cutáneas</b>				
	<b>A bivalvos</b>			
	Positivas	Negativas	p	OR (95% IC)
<b>A crustáceos</b>			0.999	1,009 (0,161;6,317)
Positivas	40,2%	59,8%		
Negativas	40%	60%		
<b>A cefalópodos</b>			<0.001	5'819(2'432-13'914)
Positivas	65%	35%		
Negativas	24'2%	75'8%		
	<b>A cefalópodos</b>			
	Positivas	Negativas	p	OR (95% IC)
<b>A crustáceos</b>			0.999	1'042 (0'1676'518)
Positivas	41%	59%		
Negativas	40%	60%		

En la Tabla 16 se muestra la distribución porcentual según la especie de marisco implicado en la reacción alérgica según los resultados de las pruebas cutáneas.

<b>Tabla 16</b>			
<b>Distribución porcentual de la especie de marisco implicado en las reacciones alérgicas según el resultado de las pruebas cutáneas</b>			
	<b>Nº pacientes alérgicos</b>	<b>Nº pruebas realizadas</b>	<b>% pacientes alérgicos</b>
<b>Crustáceos</b>			
Percebe	80	93	86%
Cangrejo	91	106	85'8%
Langosta	91	106	85'8%
Gamba	94	107	87'9%
<b>Cefalópodos</b>			
Pulpo	42	105	40%
Calamar	32	107	34'6%
<b>Bivalvos</b>			
Almeja	39	107	36'4%
Mejillón	27	107	25'2%

#### **6.4.1.-Concordancia entre las reacciones alérgicas referidas por los pacientes y los resultados de las pruebas cutáneas:**

Cuando analizamos el marisco sospechoso referido en la historia clínica por los pacientes con los resultados de las pruebas cutáneas se encuentra que:

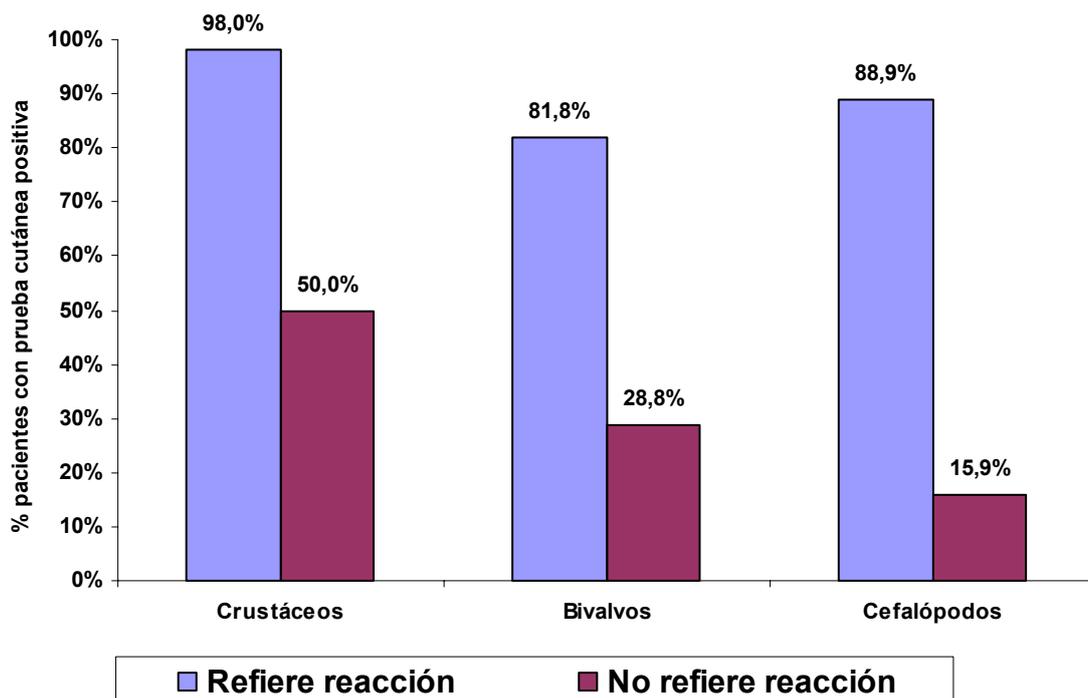
En el 95,3%(n=102) de los casos los resultados de las pruebas cutáneas a crustáceos concuerdan con la clínica referida por los pacientes a este tipo de marisco (Kappa=0,521; p<0,001). Los pacientes que no habían referido ningún tipo de reacción a alguna de las especies de crustáceos presentaron pruebas cutáneas positivas en el 50%(n=3). Los pacientes que refirieron reacción al exponerse a crustáceos presentaron pruebas cutáneas positivas a este tipo de marisco en un 98%(n=99).

En el 73,5%(n=75) de los pacientes los resultados de las pruebas cutáneas a bivalvos concuerdan con la clínica referida por los pacientes a este tipo de marisco (Kappa=0,404; p<0,001). Los pacientes que no habían referido ningún tipo de reacción a bivalvos presentaron pruebas cutáneas positivas en el 28,8%(n=23). Los pacientes que refirieron reacción al exponerse a bivalvos presentaron pruebas cutáneas positivas a este tipo de marisco en un 81,8%(n=18).

En el 85,7%(n=90) de los pacientes los resultados de las pruebas cutáneas a cefalópodos concuerdan con la clínica referida por los pacientes a este tipo de marisco (Kappa=0,697; p<0,001). Los pacientes que no habían referido ningún tipo de reacción a cefalópodos presentaron pruebas cutáneas positivas en el 15,9%(n=11). Los pacientes que refirieron reacción al exponerse a cefalópodos presentaron pruebas cutáneas positivas a este tipo de marisco en un 88,9%(n=32). Tabla 17

<b>Tabla 17</b>				
<b>Concordancia entre las reacciones alérgicas referidas por los pacientes y los resultados de las pruebas cutáneas</b>				
	<b>Resultados de la prueba cutánea al marisco concordante</b>			
<b>Historia clínica</b>	<b>Positiva</b>	<b>Negativa</b>	<b>Kappa</b>	<b>p</b>
<b>Crustáceos</b>			<b>0,521</b>	<b>&lt;0,001</b>
Refiere reacción	99	2		
No refiere reacción	3	3		
<b>Bivalvos</b>			<b>0,404</b>	<b>&lt;0,001</b>
Refiere reacción	18	4		
No refiere reacción	23	57		
<b>Cefalópodos</b>				
Refiere reacción	32	4	0,697	<0,001
No refiere reacción	11	58		

**Figura 2. Distribución de pacientes con prueba cutánea positiva según reacción alérgica previa a los distintos tipos de marisco**



El 50% (n=3) de los pacientes que referían síntomas exclusivamente con la exposición a moluscos presentaron pruebas cutáneas positivas a crustáceos.

El 38,7%(n=24) de los pacientes que referían síntomas exclusivamente con la exposición a crustáceos presentaban pruebas cutáneas positivas a moluscos.

El 16,7%(n=1) de los pacientes que referían síntomas a bivalvos pero no con cefalópodos presentaban pruebas cutáneas positivas a cefalópodos.

El 41,2%(n=7) de los pacientes que referían síntomas a cefalópodos pero no con bivalvos presentaban pruebas cutáneas positivas a bivalvos.,

### **6.5.-SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA A AEROALÉRGENOS**

Son atópicos el 98'1% (n=106), el 1,9% (n=2) no presentaban positividad a ninguno de los aeroalérgenos probados.

Todos los pacientes atópicos estaban sensibilizados a los ácaros, y no lo estaban los 2 pacientes no atópicos. De los pacientes sensibilizados a ácaros, el 98,1% (n=104) lo estaban para ácaros mayores y el 93,4% (n=99) para ácaros menores.

De los atópicos, 12 pacientes eran sensibilizados cutáneos asintomáticos, es decir, no presentaban clínica respiratoria ni cutánea con relación a su sensibilización a los ácaros y el 88'7% (n=94) de los pacientes restantes presentaban clínica respiratoria y cutánea.

Los pacientes sintomáticos presentaron la siguiente clínica: rinoconjuntivitis el 100% (n=94), rinoconjuntivitis y asma el 65'96% (n=62), rinoconjuntivitis y dermatitis atópica el 13'83% (n=13), rinoconjuntivitis, asma y dermatitis atópica el 9'57%(n=9) de los pacientes.

### **6.6.-SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA A OTROS ARTRÓPODOS**

El 83% (n=83) de los pacientes que estaban sensibilizados a alguna de las especies de cucarachas testadas, también lo estaban a los ácaros. No encontramos ningún paciente sensibilizado en exclusiva a cucaracha.

24 pacientes refieren presentar reacciones exageradas con picaduras de insectos, todos ellos con pruebas cutáneas positivas para mosquitos salvo 4 con pruebas cutáneas negativas. Presentan además sensibilización cutánea para mosquitos sin expresividad clínica: 50 pacientes.

De los 34 pacientes con pruebas cutáneas positivas para anisakis simplex, ninguno presentaba clínica sospechosa de dicha sensibilización al Anisakis simplex. Tabla 18.

<b>Tabla 18</b>		
<b>Porcentaje de sensibilización alérgica a aeroalérgenos y otros artrópodos</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Atopia</b>	106/108	98,1%
<b>Ácaros</b>	106/108	98,1%
Ácaros mayores	104	96,3%
Ácaros menores	99	93,4%
<b>Cucarachas</b>	83	83%
<b>Mosquitos</b>	66	82,5%
<b>Anisakis simplex</b>	34	36,6%

#### **6.7.-SENSIBILIZACIÓN A OTROS ALIMENTOS**

El 12% de los pacientes referían reaccionar además con la ingestión de otros alimentos: 5 con pescado, 2 con huevo, 2 con fruta, 1 con legumbres y 1 con frutos secos, todos ellos eran atópicos.

#### **6.8-RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA IGE TOTAL Y ESPECÍFICA SÉRICAS**

Los resultados de la cuantificación de la IgE total sérica y de las IgE específicas son los siguientes: Tabla 19

<b>Tabla 19</b>						
<b>Resultado de la IgE total y de las IgE específicas</b>						
	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>%IgE<math>\geq</math>100 UI/ml</b>
<b>IgE total</b>	707,05	1073,48	369,00	2,00	7640,00	92,9%
	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>%IgE<math>\geq</math>0,35 KU/l</b>
<b>Crustáceos</b>						
IgE gamba (Juan Canalejo)	10,42	20,66	2,04	0	100,00	
IgE gamba cruda	1,49	1,49	1,00	0	5,00	
IgE gamba cocida	23,573	20,719	17,900	0	55,600	
IgE cangrejo	8,00	15,49	1,58	0	84,80	
IgE langosta	9,08	18,62	1,47	0	100,00	
IgE percebe crudo	,93	1,25	,00	0	4,00	
IgE percebe cocido	1,80	3,33	,00	0	20,40	
<b>Moluscos</b>						
IgE almeja	2,36	4,66	,00	0	16,80	
IgE mejillón	2,38	6,01	,00	0	33,30	
IgE pulpo	3,67	7,09	,72	0	35,40	
IgE calamar	2,04	13,46	,00	0	100,00	
IgE caracol cocido	1,26	2,51	,00	0	9,21	
IgE caracol crudo	1,82	1,42	2,69	0	3,07	
IgE pescado	4,07	17,57	,00	0	96,60	
IgE anisakis	1,08	1,95	,00	0	7,69	
IgE ácaros	34,77	36,37	21,60	0	100,00	
IgE ácaros menores	13,23	20,80	4,81	0	100,00	
IgE cucaracha	2,91	4,52	1,50	0	26,50	
IgE mosquito	1,58	2,63	,42	0	14,70	

Clasificamos los valores resultantes de la determinación de IgE específica según su intensidad en los siguientes niveles: leve(>0'35-0'7 KU/l), moderado(>0'7-3'5 KU/l), alto(>3'5-17'5 KU/l), o muy alto(>17'5 KU/l).

Encontramos que 6 pacientes presentaron cifras de IgE específicas correspondientes a valores normales, cuatro pacientes niveles de IgE específica leve, 11 nivel moderado, 21 alto y 55 muy alto.

De los pacientes con síntomas leves, el 68'8%(n=11) presentaron niveles de IgE específica correspondiente a un nivel alto o muy alto. De los pacientes clasificados en el grupo correspondiente a síntomas moderados, el 69'6%(n=16) presentaron niveles de IgE específica correspondiente a un nivel alto o muy alto. De los pacientes que presentaron una clínica considerada de intensidad grave, el 84'5%(n=49). Tabla 20

<b>Tabla 20</b>					
<b>Relación entre la intensidad de los síntomas y los niveles de IgE específica</b>					
<b>Síntomas</b>	<b>IgE específica ku/l</b>				
	<b>Normal</b> <0'35	<b>Leve</b> 0'35-0'7	<b>Moderado</b> 0'7-3'5	<b>Alto</b> 3'5-17'5	<b>Muy alto</b> >17'5
<b>Leves</b>	2	1	2	4	7
<b>Moderados</b>	3	2	2	4	12
<b>Graves</b>	1	1	13	7	36

## 6.9.-TOLERANCIA

Del total de 108 pacientes, 18(16,7%) no quisieron volver a probar el marisco sospechoso de la reacción alérgica.

A 76 (70,3%) pacientes no se les realizó provocación controlada por ser pacientes que habían presentado más de dos reacciones con síntomas objetivos con la misma especie de marisco.

A 14(13%) pacientes se les realizó la prueba de provocación oral abierta (aquéllos que presentaban una única reacción leve o moderada con el marisco sospechoso). En 8(57,1%) encontramos un resultado negativo y en 6(42,9%) el resultado fue positivo. De estos, 5 son pacientes alérgicos a crustáceos y uno a crustáceos y moluscos.

Una paciente, después de haber tolerado almejas y gambas en los días anteriores, presentó una reacción de tipo anafiláctico tras ingerir una cola de langosta. La reacción anafiláctica se presentó a las 5 horas de iniciada la provocación y al cabo de una hora de haber finalizado la ingestión de la dosis total. Una vez resuelta la reacción, al reinterrogar a la paciente nos comunicó que al inicio de la prueba sintió picor de boca, síntoma al que no le dio importancia.

Del total de los 108 pacientes, 5(4,7%) no volvieron a probar ningún otro marisco. 93(86,9%) toleraron la ingestión de otros mariscos, y 9(8,4%) no los toleraron.

De los 102 pacientes que presentaron alergia con crustáceos, 4(3,9%) no volvieron a comer crustáceos. 89(87,3%) toleraron la ingestión de otros crustáceos y 9(8,8%) no los toleraron.

En los pacientes que habían presentado más de dos reacciones con un mismo tipo de marisco y en los que el resultado de las pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica sérica era positiva, 20 (26'3%) continuaba ingiriendo el marisco hasta la dosis umbral de síntomas.

<b>Tabla 21</b>		
<b>Porcentajes de pacientes con tolerancia parcial al marisco inculpado según los síntomas presentados</b>		
<b>Síntoma presentado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Síndrome de alergia oral	19/43	44,2%
Urticaria	7/21	33,3%
Angiodema local	12/42	28,6%
Urticaria generalizada	5/31	16,1%
Angiodema generalizado	6/23	26,1%
Conjuntivitis	4/28	14,3%
Rinitis	1/13	7,7%
Asma con la inhalación de vapores	2/26	7,7%
Asma con la ingestión	0	0%
Molestias faríngeas	4/27	14,8%
Anafilaxia	1/13	14,8%
Síntomas con la inhalación de vapores	4/39	10,2%
Síntomas al contacto en manos	9/24	37,5%

#### **6.10.-ADMINISTRACIÓN PREVIA DE INMUNOTERAPIA CON ÁCAROS**

De los 95 pacientes con clínica respiratoria por aeroalérgenos, el 12'63% n=12 iniciaron una inmunoterapia con ácaros previa al inicio de la alergia al marisco. Todos ellos sensibilizados a crustáceos, y cuatro de ellos presentan también sensibilidad a cefalópodos y de éstos uno también a bivalvos. La clínica referida por estos pacientes era predominantemente sistémica n=10, y de localización local bien con síndrome de alergia oral o clínica de angioedema y/o urticaria peribucal.

### **6.11.-VALORACIÓN DIAGNÓSTICA FINAL**

De los 108 pacientes, en 82(75,9%) confirmamos el diagnóstico de alergia al marisco.

De los 108 pacientes sensibilizados al marisco, a 32 pacientes, el 29'7% de la muestra se les propuso realizar pruebas de provocación controlada, de los cuales dieron su consentimiento 14, resultando en 6(42'9%) una prueba positiva( 5 alérgicos a crustáceos y 1 a crustáceos y moluscos) y en 8(57'1%) negativa (sensibilizados a crustáceos). No consintieron, 18 pacientes, que no quisieron realizar ningún tipo de prueba de tolerancia (13 sensibilizados a crustáceos, 2 a moluscos y 3 a crustáceos y moluscos). De estos 18 pacientes: 11 con reacción grave 9 frente a crustáceos con tolerancia de moluscos, 1 con crustáceos y moluscos, 1 con caracol no volvió a comer ningún marisco ni quiso realizar pruebas de provocación con otras especies de mariscos. En 2 las reacciones fueron moderadas, 1 presentó la reacción con calamar, buena tolerancia con el resto de mariscos incluido el pulpo y no quiso prueba de tolerancia con el calamar y otro con crustáceos, tolera cefalópodos, no quiso provocación con crustáceos ni bivalvos. En 5 con reacciones leves, 3 a crustáceos, toleran moluscos y 2 a crustáceos y moluscos, 1 con tolerancia a bivalvos no quiso provocación con crustáceos ni cefalópodos.

76 pacientes, el 70'3% de la muestra, fueron diagnosticados de alergia según los datos de la historia clínica: 28 sensibilizados a crustáceos y moluscos, 45 a crustáceos y 3 a moluscos.

Del grupo de 18 pacientes que no quisieron volver a probar la especie de marisco causal consideramos que por la historia clínica y resultados de las pruebas diagnósticas in vitro podemos considerar alérgicos a 5 pacientes con una única reacción de características graves, con afectación de clínica de dificultad respiratoria en unos y afectación gastrointestinal en otros, además de síntoma cutáneos generalizados en 4 casos y con síntomas sólo con la

inhalación, de asma bronquial, aunque nunca los ingirieron en uno, Esta decisión se apoya en la congruencia de la historia clínica con los resultados de las pruebas diagnósticas. Quedan como pacientes sensibilizados pero sin confirmar su alergia clínica en 13 pacientes.

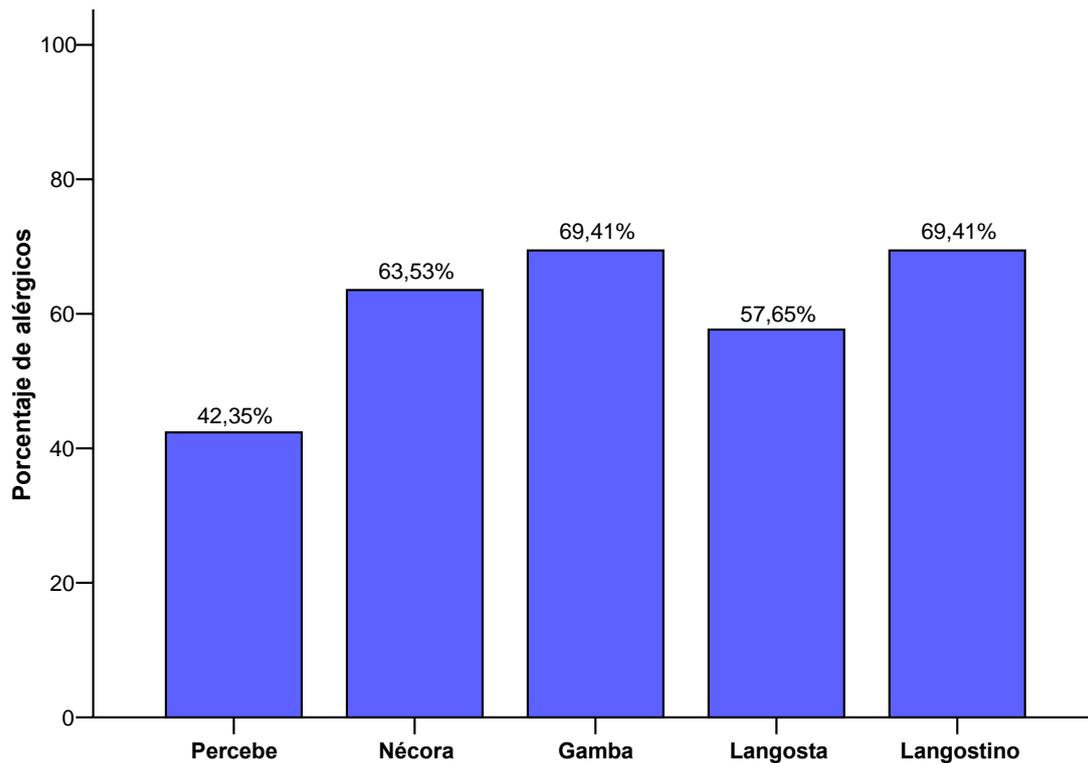
En definitiva resultaron ser alérgicos a crustáceos 50(62'5%) pacientes, a crustáceos y moluscos 29(36'25%) pacientes y a moluscos 3(3'75%).

Si sumamos los 5 con reacciones graves con una única reacción a una especie de marisco: 4 a crustáceos, y 1 a crustáceos y moluscos obtendremos el siguiente resultado global: 54/87(62%) alérgicos a crustáceos, 30/87(34'4%) a crustáceos y moluscos y 3/87(3'4%) sólo a moluscos. En este caso el diagnóstico de alergia al marisco en nuestro grupo de pacientes sensibilizados lo confirmaríamos en 87/108(80'5%). De los 21(24'1%) pacientes restantes, 13 pacientes no consintieron en la realización de la prueba de tolerancia (9 sensibilizados a crustáceos, 2 a moluscos y 2 a crustáceos y moluscos) y en 8 que estaban todos ellos sensibilizados a crustáceos se descartó la alergia a mariscos en la prueba de provocación oral.

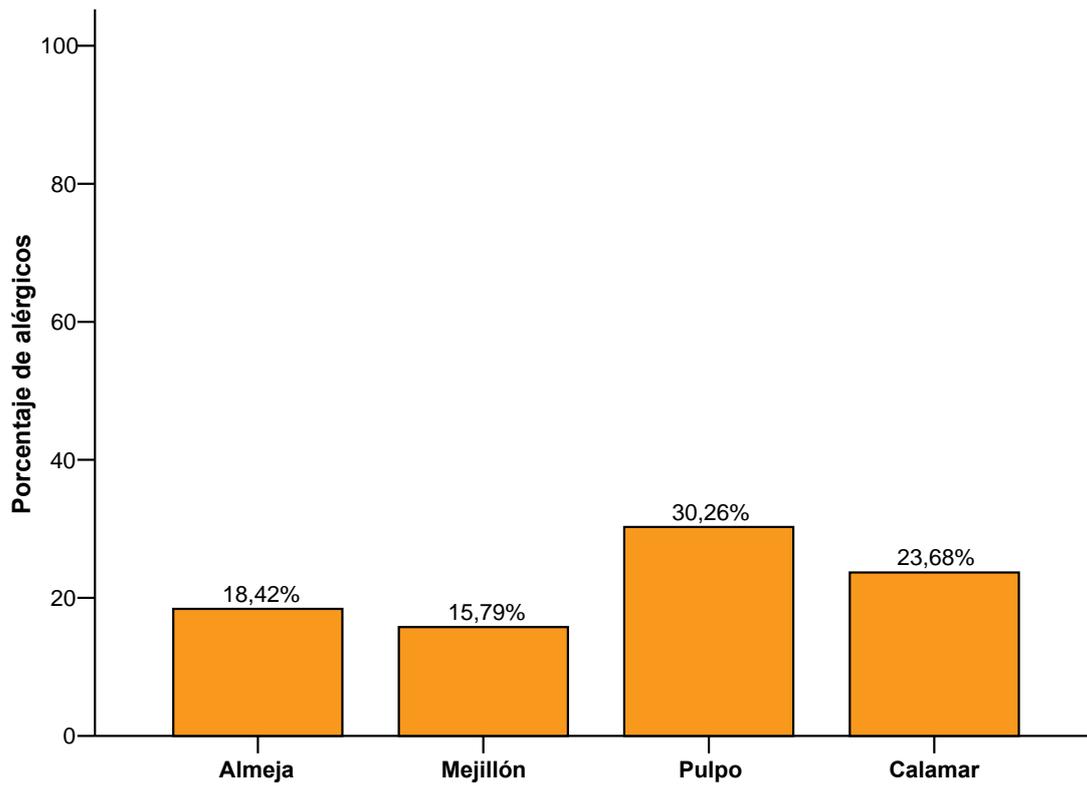
#### **6.12.-DISTRIBUCIÓN DE LAS ESPECIES DE MARISCO CAUSAL SEGÚN LA VALORACIÓN DIAGNÓSTICA FINAL.**

En las Figuras 3 y 4 se muestra la distribución porcentual de las especies de crustáceos y moluscos causales en los pacientes diagnosticados finalmente como alérgicos.

**Figura 3. Distribución porcentual de las especies de crustáceos causales en los pacientes alérgicos según la valoración diagnóstica final.**



**Figura 4. Distribución porcentual de las especies de moluscos causales en los pacientes alérgicos según la valoración diagnóstica final.**



### 6.13.-PROBABILIDAD DE SER ALÉRGICO A UNA ESPECIE DE MARISCO DIFERENTE A LA CAUSANTE DE LA REACCIÓN.

En las tablas 22, 23 y 24, se muestra, en los pacientes alérgicos a distintos tipos de marisco, la probabilidad de ser alérgico a una especie diferente de marisco, tanto de crustáceos como de moluscos.

<b>Tabla 22</b>				
<b>Frecuencia de ser alérgico a otros crustáceos en los pacientes alérgicos a un crustáceo</b>				
		<b>Alérgico a gamba</b>	<b>Alérgico a nécora</b>	<b>Alérgico a langosta</b>
<b>Alérgico a percebe</b>	Si	77.1%	76,5%	71%
	No	52.2%	61,9%	50%
		OR=3,1 (1,0-9,6)	OR=2'0 (0'6-6'5)	OR=2,4 (0,8-7,6)
<b>Alérgico a gamba</b>	Si		90,2%	90,2%
	No		36,8%	21,1%
			OR=15,8 (4,2-58,5)	OR=34,5 (8,2-145,3)
<b>Alérgico a nécora</b>	Si			88,2%
	No			12,5%
				OR=52,5 (9,5-289,9)

<b>Tabla 23</b>				
<b>Frecuencia de ser alérgico a otros moluscos en los pacientes alérgicos a un molusco</b>				
		<b>Alérgico a calamar</b>	<b>Alérgico a almeja</b>	<b>Alérgico a mejillón</b>
<b>Alérgico pulpo</b>	a Si	76%	65,4%	41,7%
	No	0%	1,8%	3,6%
		---	OR=102,0 (12,0-864,1)	OR=18,9 (3,7-96,4)
<b>Alérgico calamar</b>	a Si		73,7%	55,6%
	No		3,4%	3,4%
			OR=79,8 (14,0-455,1)	OR=35,0 (6,5-189,5)
<b>Alérgico almeja</b>	a Si			64,7%
	No			3,2%
				OR=55,9 (9,9-313,6)

Tabla 24

Frecuencia de ser alérgico a otros moluscos en los pacientes alérgicos a un crustáceo

		Alérgico a pulpo	Alérgico a calamar	Alérgico a almeja	Alérgico a mejillón
<b>Alérgico a percebe</b>	Si	25%	21'2%	22'9%	17'1%
	No	26'9%	15'4%	11'5%	3'8%
		OR=0'90 (0'28-2'85)	OR=1'48 (0'38-5'73)	OR=2'27 (0'539-9'57)	OR=5'17 (0'58-45'91)
<b>Alérgico a gamba</b>	Si	35'6%	31'6%	28'1%	20%
	No	26'3%	10'5%	10'5%	5'3%
		OR=1'54 (0'48-4'89)	OR=3'92 (0'81-18'81)	OR=3'31 (0'68-16'02)	OR=4'50 (0'54-37'46)
<b>Alérgico a nécora</b>	Si	34'5%	30'2%	29'6%	19'2%
	No	29'4%	11'8%	5'9%	5'9%
		OR=1'26 (0'38-4'13)	OR=3'24 (0'66-15'86)	OR=6'73 (0'82-55'18)	OR=3'8 (0'45-32'20)
<b>Alérgico a langosta</b>	Si	40%	35'4%	34'7%	21'3%
	No	28'6%	14'3%	4'8%	9'5%
		OR=1'66 (0'55-5'02)	OR=3'29 (0'84-12'79)	OR=10'62 (1'31-86'13)	OR=2'56 (0'51-12'92)

#### **6.4.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL**

De los pacientes incluidos en el grupo control, el 31,5% (n=34) han sido hombres y el 68,5% (n=74) mujeres.

La media de edad el día de la consulta ha sido de 35'9(±13,4) años. La persona de más edad tenía 72 años y la más joven 14 años.

#### **6.5.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL.**

##### **6.5.1. Sensibilización alérgica a aeroalérgenos.**

Son atópicos el 50'9% (n=55), el 49,1%(n=53) no presentaban positividad a ninguno de los aeroalérgenos probados.

De los atópicos, 49(89,1%) pacientes estaban sensibilizados a los ácaros y 6(10,9%) no lo estaban. Todos los pacientes sensibles a los ácaros mostraban sensibilización para los ácaros mayores y el 81'6%(n=40) para ácaros menores.

De los atópicos, 4 pacientes eran sensibilizados asintomáticos, es decir, no presentaban clínica respiratoria ni cutánea con relación a su sensibilización a aeroalérgenos y el 92,7%(n=51) de los pacientes presentaban clínica respiratoria y cutánea. Los pacientes sintomáticos presentaron la siguiente clínica: Tabla 25.

<b>Tabla 25.</b>		
<b>Distribución de los síntomas clínicos por sensibilización a aeroalérgenos</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Rinoconjuntivitis(RC)</b>	49/55	89'1%
<b>Asma(A)</b>	23/55	41'8%
<b>Dermatitis atópica(DA)</b>	5/55	9'1%
<b>RC+A+DA</b>	2/55	3'6%
<b>RC+A</b>	20/55	36'4%
<b>DA + RC</b>	2/55	3,6%
<b>RC exclusivamente</b>	25/55	45'5%
<b>A exclusivamente</b>	1/55	1'8%
<b>DA exclusivamente</b>	1/55	1'8%
<b>Asintomáticos</b>	4/55	7,3%

De los pacientes sensibilizados a ácaros, 3 pacientes eran sensibilizados asintomáticos (6'1%), es decir, no presentaban clínica respiratoria ni cutánea con relación a su sensibilización a ácaros y el 93,9%(n=46) de los pacientes presentaban clínica respiratoria y cutánea.

Los pacientes sintomáticos presentaron la siguiente clínica: Tabla 26.

<b>Tabla 26.</b>		
<b>Distribución de los síntomas clínicos por sensibilización a los ácaros</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Rinoconjuntivitis(RC)</b>	45/49	91'8%
<b>Asma(A)</b>	20/49	40'8%
<b>Dermatitis atópica(DA)</b>	4/49	8'2%
<b>RC+A+DA</b>	1/49	2'0%
<b>RC+A</b>	19/49	38'8%
<b>DA + RC</b>	2/49	4'1%
<b>RC exclusivamente</b>	23/49	47'0%
<b>A exclusivamente</b>	0/49	0'0%
<b>DA exclusivamente</b>	1/49	2'0%

### **6.5.2.-Sensibilización alérgica a otros artrópodos**

De los pacientes del grupo control, 7(6,5%) estaban sensibilizados a cucarachas. De estos, 6(5,6%) estaban sensibilizados a los ácaros y un paciente estaba sensibilizado únicamente a cucaracha y no a ácaros.

De los seis pacientes con sensibilización a ácaros y cucarachas, presentaban exclusivamente clínica de rinoconjuntivitis 3 pacientes y 1 clínica de rinoconjuntivitis y asma. Los otros dos pacientes eran asintomáticos. El paciente que presentaba sensibilización exclusivamente a cucarachas presentó una clínica de rinoconjuntivitis, asma y dermatitis atópica.

Siete pacientes estaban sensibilizados a mosquitos, aunque sólo uno refería reacción exagerada con la picadura de insectos.

**Tabla 27.**  
**Porcentaje de sensibilización alérgica a aeroalérgenos y otros artrópodos**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Atopia</b>	55/108	50'9%
<b>Ácaros</b>	49/108	45'4%
<b>Ácaros mayores</b>	49/108	45'4%
<b>Ácaros menores</b>	40/108	37%
<b>Cucarachas</b>	7/108	6'5%
<b>Mosquitos</b>	7/108	6'5%
<b>Anisakis simplex</b>	4/108	3'7%

**Tabla 28.**  
**Porcentaje de sensibilización alérgica a aeroalérgenos entre los pacientes atópicos del grupo control**

	<b>n/N</b>	<b>%</b>
<b>Ácaros</b>	49/55	89'1%
<b>Cucarachas</b>	7/55	12'7%
<b>Ácaros+cucarachas</b>	6/55	10'9%

### 6.5.3.-Sensibilización cutánea al marisco

Dentro del grupo control encontramos que 10 pacientes, el 11% con respecto a la muestra global y que suponen dentro del subgrupo de 50 pacientes atópicos el 20%, todos ellos atópicos, con sensibilización para ácaros y cucarachas, con clínica respiratoria de rinitis y/o asma, presentaban pruebas cutáneas positivas para alguna especie de marisco, todos ellos de forma asintomática.

## 6.6.-CASOS VERSUS CONTROLES

### 6.6.1 Casos versus controles: características sociodemográficas.

Los pacientes del grupo control tienen una media de edad significativamente mayor que los pacientes sensibilizados al marisco (35,89 vs. 26,4;  $p < 0,001$ ). La distribución según sexo señala un porcentaje significativamente superior de mujeres en el grupo control (68,5% vs. 48,1%;  $p = 0,002$ ).

<b>Tabla 29</b>					
<b>Características demográficas en el grupo control y en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco</b>					
	<b>Grupo Sensibilizado al Marisco</b>		<b>Grupo Control</b>		
	<b>n</b>	<b>Media (DT)</b>	<b>n</b>	<b>Media (DT)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	108	26,4 (13,4)	108	35'89 (15,16)	<0,001
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
Hombre	56	51,9%	34	31,5%	0,002
Mujer	52	48,1%	74	68,5%	

### 6.6.2.-Sensibilización a aeroalérgenos y otros artrópodos.

#### 6.6.2.1.-Atopia.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes atópicos en el grupo de casos sensibilizados que en el grupo control (98,1% vs. 50,9%;  $p < 0,001$ ) (Tabla 30). Tras ajustar en un modelo de regresión logística por la edad y el sexo de los pacientes, el grupo de pacientes sensibilizados se asocia a una mayor probabilidad de atopia (OR=52,3;  $p < 0,001$ ) independientemente de la edad y el sexo de los pacientes. La probabilidad de atopia disminuye con la edad (OR=0,93;  $p < 0,001$ ), no existiendo diferencias según el sexo Tabla 31.

<b>Tabla 30</b>		
<b>Atopia: casos vs controles</b>		
	<b>PSM</b>	<b>PC</b>
<b>ATOPIICOS</b>		
si	106(98'1%)	55(50'9%)
no	2(1'9%)	53(49'1%)
$P < 0'001$ ; OR=51'1;95%IC (12-217'5)		

<b>Tabla 31</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% para OR</b>	
<b>Edad</b>	-,074	,015	,000	,929	,901	,958
<b>Sexo</b>	-,214	,452	,636	,807	,333	1,959
<b>Alérgico vs. control</b>	3,957	,815	,000	52,307	10,583	258,523
<b>Constante</b>	3,001	,916	,001	20,101		

## 6.6.2.2.-Sensibilización a ácaros.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes sensibilizados a ácaros en el grupo de casos que en el grupo control (98,1% vs. 45,4%;  $p < 0,001$ ) (Tabla 32). Tras ajustar en un modelo de regresión logística por la edad y el sexo de los pacientes, el grupo de pacientes sensibilizados se asocia a una mayor probabilidad de sensibilización a ácaros (OR=73'5;  $p < 0,001$ ) independientemente de la edad y el sexo. La probabilidad de sensibilización a ácaros disminuye con la edad (OR=0,92;  $p < 0,001$ ), no existiendo diferencias según el sexo Tabla 33.

<b>Tabla 32</b>		
<b>Sensibilización a ácaros: casos vs controles</b>		
	<b>PSM</b>	<b>PC</b>
<b>ÁCAROS</b>		
si	106(98'1%)	49(45'4%)
no	2(1'9%)	59(54'6%)
P<0,001; OR= 63'81;95% IC ( 15-272)		

<b>Tabla 33</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% para OR</b>	
<b>Alérgico vs. control</b>	4,298	,836	,000	73,555	14,277	378,956
<b>Edad</b>	-,078	,016	,000	,925	,897	,955
<b>Sexo</b>	-,187	,453	,680	,830	,342	2,015
<b>Constante</b>	2,808	,915	,002	16,571		

## 6.6.2.3. Casos versus controles: Sensibilización a cucaracha.

Se ha observado un mayor porcentaje de pacientes sensibilizados a cucaracha entre los casos que entre los controles (83% vs. 6,5%;  $p < 0,001$ ). Tabla 34. Tras ajustar en un modelo de regresión logística por sexo y edad, el grupo de pacientes sensibilizados a marisco se asocia a una mayor probabilidad de sensibilización a cucaracha (OR=59,49;  $p < 0,001$ ) independientemente de la edad y el sexo. La probabilidad de sensibilización a cucaracha no se modifica con la edad ni el sexo de los pacientes Tabla 35.

<b>Tabla 34</b>		
<b>Sensibilización a cucaracha: casos vs controles</b>		
	<b>PSM</b>	<b>PC</b>
<b>CUCARACHA</b>		
si	83(83%)	7 (6'5%)
no	17(17%)	101(93'5%)
P<0,001; OR=70'4; 95% IC:(27'9;178)		

<b>Tabla 35</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% para OR</b>	
<b>Alérgico vs. control</b>	4,086	,479	,000	59,492	23,247	152,245
<b>Edad</b>	-,026	,016	,089	,974	,945	1,004
<b>Sexo</b>	-,583	,463	,207	,558	,225	1,382
<b>Constante</b>	-,848	,880	,335	,428		

## 6.6.2.4. Casos versus controles: Sensibilización a ácaros y cucarachas.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes sensibilizados a ácaros y cucarachas simultáneamente en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco que en el grupo control (83% vs. 5,5%;  $p < 0,001$ ). Tabla 36. Tras ajustar en un modelo de regresión logística por edad y sexo de los pacientes, el grupo de pacientes sensibilizados a marisco se asocia a una mayor probabilidad de sensibilización a ácaros y cucaracha (OR=69,99;  $p < 0,001$ ) independientemente de la edad y el sexo. La probabilidad de sensibilización a ácaros y cucaracha conjuntamente no se modifica con la edad ni el sexo de los pacientes Tabla 37.

<b>Tabla 36</b>		
<b>Sensibilización ácaros y cucarachas: casos vs controles</b>		
	<b>PSM</b>	<b>PC</b>
<b>Acaros+cucarachas</b>		
si	83(83%)	6 (5'5%)
no	17(17%)	102 (94,4%)
$P < 0,001$ ; OR=83'9; 95% IC: (31'2;220)		

<b>Tabla 37</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% para OR</b>	
<b>Alérgico vs. control</b>	4,248	,502	,000	69,991	26,144	187,376
<b>Edad</b>	-,027	,016	,083	,973	,943	1,004
<b>Sexo</b>	-,458	,472	,331	,632	,251	1,594
<b>Constante</b>	-1,176	,909	,196	,308		

## 6.6.2.5. Casos versus controles: Sensibilización a mosquitos.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes sensibilizados a mosquitos en el grupo de casos que en el grupo de controles (82,5% vs. 6,5%;  $p < 0,001$ ). Tabla 38. Tras ajustar en un modelo de regresión logística por la edad y el sexo de los pacientes, el grupo de pacientes sensibilizados a marisco se asocia a una mayor probabilidad de sensibilización a mosquitos (OR=21,59;  $p < 0,001$ ) independientemente de la edad y el sexo. La probabilidad de sensibilización a mosquitos no se modifica con la edad ni el sexo de los pacientes Tabla 39.

<b>Tabla 38</b>		
<b>Sensibilización a mosquitos: casos vs controles</b>		
<b>MOSQUITO</b>	<b>PSM</b>	<b>PC</b>
si	66(82'5%)	7(6'5%)
no	14(17'5%)	100(93'5%)
P<0'001; OR=67'35; 95% IC: (26-176)		

<b>Tabla 39</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% para OR</b>	
<b>Alérgico vs. control</b>	4,044	,496	,000	57,052	21,597	150,711
<b>Edad</b>	-,027	,016	,084	,973	,943	1,004
<b>Sexo</b>	-,369	,491	,452	,691	,264	1,809
<b>Constante</b>	-1,139	,928	,220	,320		

## 6.6.2.6.-Sensibilización a anisakis.

Se observó un mayor porcentaje de pacientes sensibilizados a anisakis en el grupo de casos que en el grupo control (37,4% vs. 5,5%;  $p < 0,001$ ). Tabla 40. Tras ajustar en un modelo de regresión logística por la edad y el sexo de los pacientes el grupo de pacientes sensibilizados a marisco se asocia a una mayor probabilidad de sensibilización al anisakis ( $OR=10'34$ ;  $p < 0,001$ ) independientemente de la edad y el sexo. La probabilidad de sensibilización al anisakis no se modifica con la edad ni el sexo de los pacientes.

En la tabla 41, vemos una comparación de todos estos valores una vez realizado el ajuste mediante regresión logística.

<b>Tabla 40</b>		
<b>Sensibilización a anisakis: casos vs controles</b>		
<b>ANISAKIS</b>	<b>PSM</b>	<b>PC</b>
si	34(37'4%)	3(5'5%)
no	57(62'6%)	52(94'5%)
$P < 0'001$ ; $OR=10'34$ ; 95%IC:(2'3-35'68)		

<b>Tabla 41</b>						
	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0% para OR</b>	
<b>Edad</b>	,013	,020	,520	1,013	,974	1,054
<b>Sexo</b>	-,137	,575	,811	,872	,282	2,692
<b>Ácaros</b>	3,139	1,153	,006	23,084	2,408	221,304
<b>Cucaracha</b>	2,926	,912	,001	18,650	3,120	111,495
<b>Mosquito</b>	1,080	,959	,260	2,945	,449	19,298
<b>Anisakis</b>	,324	,854	,705	1,382	,259	7,363
<b>Constante</b>	-,857	1,558	,002	,008		

### 6.6.2.7.-Manifestaciones clínicas por sensibilización alérgica a aeroalérgenos y otros artrópodos.

Encontramos que la clínica por aeroalérgenos en ambos grupo resulta similar Tabla 42. En relación a otros artrópodos, las reacciones con insectos es más frecuente en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco 28'5% vs. 14'2% en el grupo control. Y en lo referente a la sensibilización cutánea a mosquitos nos encontramos 70 sensibilizados en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco vs. 7 en el grupo control.

<b>Tabla 42</b>		
<b>Manifestaciones clínicas: casos vs controles atópicos</b>		
<b>CLINICA</b>	<b>ATOPICOS</b>	
	<b>PSM-ácaros</b>	<b>PC-ácaros</b>
<b>RC</b>	95/106(89'6%)	45/49(91'8)
<b>ASMA</b>	63/106(59'4%)	20/49(44'4)
<b>DA</b>	13/106(12'2%)	4/49(8'2)

### 6.6.2.8.-Sensibilización cutánea al marisco de características subclínicas.

Dentro del grupo control encontramos que 10 pacientes, el 11% con respecto a la muestra global y que suponen dentro del subgrupo de 50 pacientes atópicos el 20%, todos ellos atópicos, con sensibilización para ácaros y cucarachas, con clínica respiratoria de rinitis y/o asma, presentaban pruebas cutáneas positivas para alguna especie de marisco, todos ellos de forma asintomática.

## **7.-DISCUSIÓN**

### 7.1.-Datos epidemiológicos.

La población estudiada tiene unas características de hábitat costero y una cultura gastronómica, que implica un consumo habitual en la dieta de alimentos de origen marino (Figura 1). Estas connotaciones son similares a las de otras poblaciones en las que diferentes autores, han realizado estudios de alergia al marisco<sup>17,21,22,24,25,41</sup>.

Daul<sup>2</sup>, cree que debemos esperar una mayor prevalencia de sensibilización alérgica al marisco, entre las poblaciones que lo consumen habitualmente como ocurre con las áreas costeras, y en concreto en el área que ella conoce que es la del Golfo Sur de EE.UU., donde las gambas son un alimento habitual de la dieta<sup>22</sup>. Además Lehrer<sup>117</sup> refiere que en EE.UU. el consumo de marisco ha ido en aumento, ya que era de 4'67 Kg per cápita en 1960 y en 1990 fue de 7'03 Kg. Lee y colaboradores<sup>25</sup> en Corea, comunican una extracción anual de 50.100 toneladas de marisco y supone un consumo anual de 10'6 Kg per cápita. Wu<sup>24</sup> en Hong Kong nos informa a su vez que el consumo de marisco en esta ciudad fue de 14 Kg per cápita en 1997, y que resulta ser uno de los mayores del mundo.

España es y ha sido tradicionalmente un país productor y consumidor de alimentos de origen marino. El consumo y comercialización de alimentos de origen marino en nuestro país, ha seguido la tendencia mundial y ha aumentado en las últimas décadas. Según los datos aportados por el Ministerio de Pesca y Alimentación y de la Consellería de Pesca Marisqueo y Acuicultura de la Xunta de Galicia, en España en 1987, el consumo era de 30Kg de pescados y marisco por habitante y año<sup>4</sup>. En Galicia, el volumen de venta de marisco fresco durante el año 1995, fue de 15.869'23 T, cifra que aumentó en 1999, a 18.888'34 Tm.

Parece entonces que, de forma generalizada podemos afirmar que la producción ha ido en aumento, y por tanto, también el consumo (el 72% de

los mariscos extraídos se utilizan para el consumo humano<sup>2)</sup> y éste, puede ser un factor de riesgo de sensibilización alérgica al marisco<sup>33,91</sup>.

## **7.2.-Prevalencia de sensibilización alérgica al marisco**

El marisco es uno de los agentes causales más frecuentes de las reacciones alérgicas por alimentos. No se conoce, en la actualidad, la prevalencia exacta de alergia al marisco.

La prevalencia de sensibilización alérgica al marisco que encontramos (0'9%) en la muestra poblacional estudiada, es acorde con el rango aportado por otros autores para poblaciones de características similares. Así, en España, Castillo<sup>17</sup> y colaboradores encuentran una prevalencia del 0'7%, en la población asistida en las consultas de Alergia de un hospital de Gran Canaria. Estarían también dentro del rango estimado por Daul<sup>21</sup> y de los resultados obtenidos mediante grandes encuestas epidemiológicas realizadas en EE.UU. por Sicherer<sup>22</sup> y en Australia por Woods<sup>27</sup>.

En EEUU, Carolyn B. Daul es una de las principales investigadoras de la alergia al marisco, en la población del Estado de Louisiana, de características costeras y consumidor habitual de marisco crustáceo: gambas. Esta autora encuentra que la alergia al marisco es común, y estima que afecta o puede llegar a afectar al 0'5% de la población<sup>9,21,54</sup>. Además Sicherer<sup>22</sup> a partir de una encuesta telefónica dirigida a conocer la alergia a los alimentos de origen marino, pescados y mariscos, entre la población general de E.E.U.U. encuentra una prevalencia del 2% para el marisco, en este caso eran pacientes con una historia clínica compatible con un mecanismo alérgico según el criterio médico, ésta cifra probablemente se reduciría un 50%, una vez realizado el estudio diagnóstico alérgico, según los resultados aportados por otros autores<sup>36</sup>.

Woods<sup>27</sup> realiza en Australia un estudio epidemiológico mediante encuesta postal entre adultos de 20 a 44 años de edad y posteriormente lleva a cabo el estudio alérgico con los 5 alientos más frecuentes, entre ellos la gamba, y encuentra una prevalencia de alergia a gamba del 0'53% (95% IC; 0'21-1'09), de acuerdo con los resultados de las pruebas cutáneas y en concordancia con una historia clínica compatible.

Existen diversos estudios epidemiológicos de alergia a alimentos, en los que va englobado el marisco, ya que se considera que está entre los 9 alimentos que con mayor frecuencia son productores de reacciones alérgicas. Estos estudios, han sido realizados siguiendo distintas metodologías, en muestras de población general representativas de distintos países del mundo, los resultados obtenidos son muy variables y difícilmente comparables, oscilan entre el 0'1-4'9%. Así, nos encontramos en Europa, con unos rangos de prevalencia, que resultan ser menores a los obtenidos en nuestra muestra o en la de Castillo, probablemente como resultado del diferente origen de la muestra poblacional y de la metodología seguida en la selección. En nuestro caso y en el de Castillo, la selección se realizó a partir de la población que acude a la consulta en un Servicio de Alergia y procedente de un hábitat costero. En el caso de los estudios epidemiológicos europeos se realizó sobre los resultados de una encuesta telefónica y posterior estudio alergológico de una muestra general de población, procedente de diferentes hábitat geográficos, y cuyos resultados van a variar e relación al tipo de marisco estudiado y al tipo de estudio alérgico realizado.

En el Reino Unido se llevó a cabo un estudio mediante encuesta a 20.000 personas, y de éstos, se seleccionó a un pequeño grupo, y se les realizó un estudio de provocación doble ciego frente a placebo con ocho alimentos, entre ellos la gamba. Young, de acuerdo a los resultados obtenidos, estima una prevalencia de intolerancia a alimentos del 1'4%<sup>12</sup>. En Alemania Jansen y Zuberbier encuentran una prevalencia de sensibilización alérgica según el resultado de las pruebas cutáneas del 0'1% para mejillón y

del 1'2% para cangrejo<sup>13,126</sup>. Kanny en Francia encuentra una prevalencia de sensibilización del 0'26% para crustáceos<sup>14</sup>. Con respecto al estudio epidemiológico llevado a cabo en España por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica en 1992<sup>15</sup>, mediante una encuesta basada en la apreciación de alergia a un alimento referida por los pacientes que acuden a los consultorios de Alergia a nivel de todo el territorio nacional, y por tanto procedentes de diferentes hábitat, resultó una prevalencia de sensibilización alérgica al marisco del 0'26%.

En Corea, Byung-Jae Lee<sup>25</sup> encuentra una sensibilización a moluscos gasterópodos habituales en su dieta, y en concreto a *Buccinum undatum*, entre pacientes atópicos y mediante el estudio de pruebas cutáneas, del 4'9%, estos valores más elevados probablemente estén en relación con que se trata de una muestra atópica y que resultan de la práctica de pruebas cutáneas sin relevancia clínica.

En resumen, la prevalencia encontrada es semejante a la referida por otros autores en muestras de población con un hábitat semejante y superior a la referida en las grandes encuestas realizadas sobre muestras de población general.

### **7.3.-Características demográficas de los pacientes sensibilizados al marisco**

#### **7.3.1.-Sexo**

En este grupo de pacientes, encontramos una distribución similar según el sexo. Estos datos están de acuerdo con los referidos por Castillo<sup>17,41</sup>, Carrillo<sup>52</sup> y Azofra<sup>43</sup>, en España, y que Lee<sup>25</sup> en Corea, quien tampoco encuentran diferencias entre ambos sexos, las poblaciones estudiadas, en todos estos casos eran atópicas (80-100%).

Por el contrario, en España, Laffond<sup>92</sup> encuentra un claro predominio de varones (71'8%) en una muestra poblacional con un 70% de atópicos. También Wu<sup>24</sup> encuentra un predominio de varones (100%), en Hong Kong, al estudiar una muestra de población alérgica al marisco (crustáceos y moluscos), con un 90% de atopia. Otros autores sin embargo comunican un predominio del sexo femenino en las muestras estudiadas como Nettis<sup>48</sup> en Italia, encuentra en una muestra de 11 pacientes alérgicos a los mejillones un predominio de mujeres (72'7%). También Waring<sup>54</sup>, en un grupo de pacientes alérgicos a gamba con una edad media de 36 años. Asimismo, Lehrer<sup>37</sup> estudia a 25 pacientes alérgicos a crustáceos y moluscos con edades entre 17 y 57 años, de los que el 72% eran mujeres. Lopata<sup>44</sup> en Sudáfrica también encuentra un predominio de mujeres (63%), en una población de alérgicos exclusivamente a un molusco gasterópodo, las orejas de mar (*Haliotis midae*).

Thursday<sup>55</sup> en Japón, en una población de alérgicos a gambas que divide en dos grupos según sean atópicos o no, el subgrupo de no atópicos eran todas mujeres y en el subgrupo de atópicos no encuentra diferencia entre sexos.

En cuanto a los resultados encontrados en las grandes encuestas epidemiológicas:

En EEUU Sicherer<sup>22</sup>, en un estudio de prevalencia de alergia a alimentos de origen marino realizado mediante encuesta telefónica, encuentra un predominio de mujeres entre los encuestados mayores de 18 años, mientras que en los menores de 18 años predominan los varones. Esta tendencia de edad y sexo ya fue encontrada con datos semejantes para otras encuestas realizadas sobre alergia a alimentos y en concreto para el cacahuete. Esta tendencia es propia de las enfermedades atópicas en general en las que en edades tempranas se observa un predominio de varones, y en edades más tardías un predominio de mujeres.

En el Reino Unido, Young<sup>12</sup> encuentra un predominio de mujeres en la encuesta y posterior estudio de provocación doble ciego frente a placebo que llevó a cabo para determinar la prevalencia a los 8 alimentos que con más frecuencia producen alergia en el Reino Unido. Entre ellos incluye el marisco: las gambas. Aunque en este estudio el propio autor admite un sesgo de selección ya que la mayoría de los hombres que respondieron a la encuesta no finalizaron el estudio de provocación por las dificultades del procedimiento.

Woods<sup>27</sup> en Australia, realiza una encuesta de población para calcular la prevalencia de alergia mediada por IgE a 5 alimentos entre ellos la gamba y encuentra que el 54% de la muestra era de sexo femenino, el 62'8% eran atópicos.

En resumen, no parece que el sexo sea un factor determinante en la prevalencia de sensibilización alérgica al marisco, y la mayor o menor prevalencia de uno u otro sexo en los diferentes estudios analizados pudiera estar condicionada por factores como la edad o la existencia de atopia en diferentes proporciones de la muestra.

### 7.3.2.-Edad de los pacientes en el momento del diagnóstico

La media de edad de la muestra estudiada en el momento del diagnóstico (26'4 años) es semejante a la referida por otros autores. El diagnóstico se establece de manera predominante en adultos jóvenes, lo que probablemente esté relacionado con el momento en que los mariscos entran a formar parte de la dieta habitual, generalmente en la edad adulta<sup>17,22,91</sup>.

Si bien muchos de los estudios revisados no especifican si la edad media referida es la que tenían los pacientes en el momento del estudio o la del inicio de los síntomas de alergia al marisco.

Otros investigadores, como Carrillo<sup>52</sup> en Gran Canaria, encuentra en un grupo de pacientes alérgicos a lapas una edad media menor (19'6 años). En cambio, este mismo autor, en el estudio de una población de alérgicos a mariscos en general encuentra una edad media similar a la nuestra (24'2 años)<sup>17</sup>.

En el estudio de Laffond<sup>92</sup>, la edad media al diagnóstico es menor (17 años), si bien, incorpora en su investigación una muestra de población procedente de un Hospital infantil de Madrid.

Una edad media superior a la encontrada en nuestro estudio, la refiere Waring<sup>54</sup> en EEUU, (36,9 años), en una población de 40 pacientes alérgicos a gambas. Resultados similares a los que encontró Daul<sup>129</sup>, en 33 pacientes con una edad media de 35 años (22-58) en el momento del estudio.

En el estudio epidemiológico realizado por Sicherer<sup>22</sup> en EE.UU. sobre una muestra de población general a nivel interestatal, y mediante una encuesta telefónica, encuentra que una prevalencia significativamente mayor en adultos (2'5% v.s. 0'5%). Los grupos etarios más prevalentes eran los correspondientes a 18-40 años (2'2%) y el correspondiente a 41-60 años (3'1%).

Lopata<sup>44</sup> en Sudáfrica, en una muestra de 38 alérgicos a orejas de mar encuentra una edad media de 44 años(17-74) en el momento del estudio. En China, entre la población de Hong Kong, Wu<sup>24</sup> encuentra una edad media en la muestra en el momento del estudio de 33'8 años (7-71). En Corea, Lee<sup>25</sup> estudia una población con una edad media de 35'4±13'5 años en el momento del estudio.

En resumen, la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de sensibilización alérgica al marisco, corresponde a la segunda década de la vida en España, aunque, en los estudios realizados en poblaciones de E.E.U.U. y Asia la edad media de los pacientes es más elevada que la descrita en los estudios españoles. Estas diferencias probablemente estén causadas por hábitos alimenticios particulares de las distintas culturas.

#### **7.4.-Características clínicas del grupo de pacientes sensibilizados al marisco.**

##### **7.4.1.-Edad de inicio de las primeras manifestaciones alérgicas al marisco**

La edad de inicio de los síntomas de alergia al marisco de nuestra muestra (18'5 años) coincide con la referida por otros autores. En España, Castillo<sup>41</sup>, en la isla de Gran Canaria encuentra en pacientes alérgicos a cefalópodos una edad de inicio de 17'42 años (11-26). Este mismo autor en una población de 48 alérgicos a mariscos encuentra una edad de inicio de los síntomas de 21±2 años<sup>16</sup>. Laffond<sup>92</sup> encuentra una edad de inicio media menor (8,28 años (1-40)) en una muestra de población infantil y adulta.

Julia Rodríguez<sup>103</sup> en Madrid, encuentra en un estudio sobre 102 pacientes con alergia a alimentos diagnosticados por provocaciones doble ciego frente a placebo (la gamba era el 2º alimento implicado), que el 53% habían presentado su primera reacción antes de los 20 años de edad.

En E.E.U.U. según los resultados del estudio llevado a cabo por Atkins, Steinberg y Metcalfe<sup>89,127,128</sup>, entre 45 pacientes adultos sospechosos de alergia a alimentos (el 47% referían alergia al marisco) la edad media de aparición de la alergia en el adulto es de 17'4±4'4 años de edad. Sicherer<sup>22</sup>, en la encuesta realizada en EEUU encuentra que la edad de inicio de la alergia a alimentos marinos es, en el 60'1% en la edad adulta (mayores de 18 años).

Encontramos de nuevo concordancia entre nuestros resultados y los comunicados por otros autores españoles y en este apartado también con los comunicados por Atkins en EE.UU.

En resumen, la edad de inicio de la sensibilización alérgica al marisco corresponde mayoritariamente con la segunda década de la vida.

#### **7.4.2.-Período de latencia de los síntomas alérgicos**

El intervalo de tiempo entre la exposición al marisco y el inicio de los síntomas en nuestro grupo de pacientes es corto, con una media de 13'9 minutos. Valores similares a los referidos por otros autores como:

Daul<sup>36</sup>, en un estudio de provocación doble ciego frente a placebo con gambas encuentra que todos los pacientes reaccionaron antes de los primeros 60 minutos tras la ingesta.

Waring<sup>54</sup> en EEUU encuentra que el período de latencia es menor de 60 minutos en la mayoría de sus pacientes, sobre todo cuando éstos son además atópicos, lo que ocurre también en nuestra muestra. Y También es acorde con los resultados de Thursday<sup>55</sup> en Japón, quien encuentra que en un subgrupo de pacientes alérgicos a gambas y no atópicos, el período de latencia es casi el doble, que en el subgrupo de alérgicos a gambas y atópicos 47 v.s. 87 minutos.

En el estudio general llevado a cabo por Atkins<sup>127</sup>, en el que están implicados varios tipos de alimentos (el marisco en el 47%), el período de latencia es menor a 30 minutos<sup>128</sup>. También Nettis<sup>48</sup> en Italia, refiere un período de latencia corto al estudiar a un grupo de 11 pacientes alérgicos a un molusco bivalvo: mejillones, ya que reaccionan de forma inmediata a su ingesta.

Sin embargo otros autores describen inicios más tardíos como son:

En España Carrillo<sup>42,78</sup>, encuentra en una muestra de alérgicos a un molusco gasterópodo: lapas, un período de latencia medio de 67'5 minutos (30-120). Azofra<sup>43</sup> con este mismo tipo de molusco presenta 5 pacientes que inician la reacción entre 10-90 minutos después de la ingesta.

Lopata<sup>44</sup> en Sudáfrica, divide una muestra de 38 pacientes alérgicos a un molusco gasterópodo: orejas de mar, según el período de latencia en dos grupos, el primer grupo de inicio precoz, la mayoría (66%), iniciaban los síntomas antes de los 120 minutos. El segundo grupo (34%) de comienzo tardío, iniciaban las manifestaciones clínicas, entre 2 y 7 horas después de la ingesta.

En resumen, la mayoría de los investigadores refieren intervalos similares al encontrado en nuestro estudio, aunque también han sido descritos comienzos mas tardíos, pues, aunque la mayoría de las reacciones

alérgicas a alimentos mediados por la inmunoglobulina IgE se producen antes de la media hora después de su ingestión, también se han comunicado reacciones que se inician varias horas después. Estos períodos de latencia tardíos son más frecuentes cuando el marisco implicado es un molusco gasterópodo<sup>91</sup>.

#### **7.4.3.-Asociación a otras alergias por alimentos**

El 12% de la muestra de pacientes que estudiamos refería además reacciones alérgicas a otros alimentos, y en concreto el 4'7% a pescado, aunque, encontramos en una mayor proporción, sensibilizaciones cutáneas a pescado (6'5% a pescado blanco y 16'1% a pescado azul) sin correspondencia clínica. Este hecho, quizás, sea el reflejo de una dieta, en la que los alimentos de origen marino, constituyen la mayor parte del aporte proteico. Datos semejantes aporta Lopata<sup>23,44</sup>, quien encuentra que el 11% de sus pacientes presentan sensibilización a mariscos y pescados. Esta positividad más frecuente a pescado no parece ser por la existencia de una reactividad cruzada entre mariscos y pescado por lo que se deduce de las investigaciones realizadas por este autor, pues al determinar la IgE específica frente a oreja de mar en el suero de 10 pacientes alérgicos exclusivamente a pescado, no encuentra ningún valor positivo. Además, Musmand y colaboradores<sup>53</sup> encuentran que el 50% de los pacientes alérgicos a pescados presentan también alergia a crustáceos. Investigaron mediante estudios de Rast inhibición la posibilidad de una reactividad cruzada, entre mariscos y pescados, pero, concluyeron que era una cosensibilización, y que entre mariscos y pescados no existe una reactividad cruzada.

#### **7.4.4.-Antecedentes familiares de alergia al marisco**

En la población con sensibilización alérgica al marisco que estudiamos, el 10'3%, referían tener antecedentes familiares de alergia al marisco. No encontramos en la literatura, datos específicos al respecto, con que poderlos comparar. Lopata<sup>44</sup>, anota el dato de que el 38% de la muestra poblacional por él estudiada presenta antecedentes familiares de alergia a otros alimentos.

#### **7.4.5-Número de reacciones adversas al marisco**

La mayoría de nuestros pacientes (93'5%), al igual que refieren otros autores, ya habían presentado varias reacciones con los mariscos en la primera consulta.

En este sentido, Castillo<sup>41</sup> encuentran que de una muestra de 7 pacientes alérgicos a calamar y pulpo, todos habían presentado varias reacciones previas con el mismo y con otros mariscos. Laffond<sup>92</sup> encuentra que el 82% de sus pacientes habían presentado múltiples reacciones adversas con los mariscos.

Datos semejantes son los aportados por Sicherer<sup>22</sup> en EE.UU., ya que encuentra que el 58% de la población encuestada referían haber presentado reacciones recurrentes con los mariscos.

En resumen, el antecedente personal de reacciones múltiples con el marisco es lo habitual entre los pacientes con sensibilización alérgica al marisco.

#### **7.4.6.-Tipo de marisco implicado en la o las reacciones**

El 94'4% de los pacientes de nuestra muestra referían reacciones alérgicas con algún crustáceo, y el 40'7% con algún molusco. Estos datos son acordes con los referidos en la literatura de que los crustáceos son el marisco más frecuentemente implicado entre los pacientes alérgicos a alimentos.

En España, Julia Rodríguez<sup>103</sup> en una muestra de 102 pacientes diagnosticados de alergia a alimentos en general, por provocación doble ciego frente a placebo, encuentra que las gambas eran el segundo alimento implicado por frecuencia. Laffond<sup>92</sup> estudia una población de alérgicos al marisco, el 97'37% eran alérgicos a crustáceos, el 68'4% a moluscos. Castillo<sup>16</sup> encuentra que la gamba, causante del 68'7% de los casos de alergia al marisco en la muestra poblacional estudiada, es el marisco más frecuentemente implicado, seguido del calamar en el 50% de los casos.

También en E.E.U.U. Atkins<sup>127,128</sup>, refiere que los crustáceos son los alimentos implicados en la reacciones alérgicas en primer lugar. Sicherer<sup>22</sup> encuentra que gamba, cangrejo y langosta son los mariscos más frecuentemente implicados, seguidos por almeja, ostra y mejillón.

En Asia, Wu<sup>24</sup> describe en pacientes alérgicos a alimentos como el marisco crustáceo es el principal implicado, estando la gamba en primer lugar, seguido del cangrejo y por último la langosta. Los moluscos más frecuentes eran la vieira, seguido de las lapas, orejas de mar, caracoles, mejillones y almejas.

En nuestra muestra estaban sensibilizados exclusivamente a crustáceos el 62'7% y exclusivamente a moluscos el 13'6%. Laffond<sup>92</sup> estudia una muestra en la cual el 31% eran alérgicos exclusivamente a crustáceos y el 2'6% exclusivamente a moluscos. La proporción es similar aunque con un menor número de alérgicos a moluscos.

Nosotros, al igual que Castillo<sup>17</sup>, constatamos una mayor reacción a bivalvos entre los pacientes que reaccionaban con los cefalópodos (OR=8'308; IC 95%:3'002-22'991), aunque, en nuestra muestra, sin valor estadístico significativo. Y a diferencia de Castillo, que encuentra una frecuente asociación clínica entre crustáceos y cefalópodos, no hemos encontrado relación significativa entre la presencia de reacción con la ingestión de crustáceos y los diferentes moluscos bivalvos, cefalópodos ni gasterópodos.

Nuestros datos son más similares a los aportados por Castillo, quizás porque las características medioambientales y gastronómicas sean semejantes.

En resumen, los crustáceos son los mariscos que con más frecuencia originan sensibilizaciones alérgicas.

### **7.4.7.-Síntomas presentados**

El patrón de reactividad clínica por alergia a marisco, mediado por la IgE, es similar al referido para otros alimentos<sup>54,127,128</sup>.

En cuanto a la intensidad de los síntomas, la mayoría de nuestros pacientes presentaron manifestaciones clínicas con intensidad moderada, grave (84'1%). Esta mayor frecuencia de síntomas moderados y graves probablemente esté en relación con que todos nuestros pacientes eran atópicos, ya que autores como Daul<sup>129</sup>, relacionan la existencia de atopia con la presencia de síntomas de mayor gravedad en los pacientes alérgicos al marisco.

Encontramos que los órganos más frecuentemente implicados fueron, el sistema cutáneo en primer lugar (96'3%) y el respiratorio en segundo lugar

(62'3%). Cabe resaltar la alta frecuencia de síntomas cutáneos y la escasa de síntomas digestivos (18'5%), a pesar de que la sensibilización se produce principalmente con la exposición por vía digestiva. El 12% presentaron manifestaciones anafilácticas. Estas proporciones son similares a las referidas por Daul<sup>36</sup> en un estudio con provocación doble ciego frente a placebo de pacientes con alergia a gambas: los síntomas más frecuentes fueron de tipo cutáneo (90%), seguido por los síntomas respiratorios (42%), gastrointestinales (35%) y anafilácticos (10%). Valores semejantes a los observados también por otros autores<sup>22,54,92</sup> como Castillo<sup>16</sup> en Gran Canaria, quien observa que el 87'4% de sus pacientes presentan afectación cutánea, el 66'6% síntomas respiratorios, el 14'6% síntomas gastrointestinales y anafilaxia el 8'3%. Laffond<sup>92</sup> refiere que las manifestaciones cutáneas son las que con más frecuencia presentan sus pacientes (94%), seguidas por síntomas respiratorios (51%), digestivos (16%) y anafilácticos (14%). Sin embargo Wu<sup>24</sup>, en Hong-Kong, encuentra en una muestra de 84 pacientes alérgicos a marisco que el 64'2% presentaron síntomas cutáneos, 33'3% anafilaxia y 2'3% clínica respiratoria de asma. Los valores referidos por Wu en cuanto a la frecuencia de anafilaxia pueden deberse a una diferente definición de anafilaxia, ya que sólo exige que la gravedad de los síntomas precisara atención en un servicio de urgencias. Los datos de autores españoles hacen pensar que el concepto de anafilaxia sea similar al definido por nosotros, en el que además de afectación de al menos dos órganos, deben presentar síntomas de afectación del sistema cardiovascular o exclusivamente afectación cardiovascular<sup>130</sup>.

En cuanto a la influencia que pueda tener el tipo de marisco en la expresión sintomática, Laffond sólo encuentra diferencias significativas, en cuanto al tipo de manifestaciones clínicas, para los síntomas respiratorios, pues son más frecuentes en los pacientes sensibles a moluscos que en los alérgicos a crustáceos. Otros autores encuentran también esta tendencia entre los paciente alérgicos a moluscos gasterópodos<sup>41,43,44,52</sup>. Oehling<sup>96</sup>,

opina que la respuesta del aparato respiratorio como órgano de choque viene condicionada por factores hereditarios, el 92% presentaban asma previo por alergia a aeroalérgenos. Y también por el tipo de alimento implicado, encuentran que los molusco gasterópodos: caracoles, producen en el 100% de los casos síntomas respiratorios (los caracoles son junto al huevo los alimentos que con más frecuencia afectan al aparato respiratorio). Nosotros sólo observamos diferencias en cuanto al síndrome de alergia oral ya que todos los pacientes que lo presentaron lo comunicaron con marisco crustáceo. Nettis<sup>48</sup> observa que un grupo de 11 pacientes alérgicos al mejillón, todos presentaron manifestaciones cutáneas.

En cuanto a los síntomas desencadenados por vías de exposición diferentes a la digestiva, comprobamos como nuestros datos son semejantes a los de Laffond<sup>92</sup>, quien encuentra que el 51% de sus pacientes presentaban reacción con la inhalación de los vapores de cocción o del marisco fresco, y el 45% síntomas al contacto, aunque en nuestra muestra la vía de contacto tiene una mayor influencia (78'7%). Por el contrario, Castillo<sup>16</sup> encuentra valores muy inferiores puesto que sólo el 8'1% de sus pacientes presentan síntomas con la inhalación de los vapores exclusivamente, el 16'6% después de la ingestión e inhalación, y el 8'1% de sus pacientes presentan síntomas al contacto en las manos con los crustáceos. En este caso los valores tan dispares de Castillo y los encontrados en nuestro estudio podrían tener relación en que nosotros contabilizamos como síntomas de contacto no sólo los referidos en manos sino también en región peribucal.

En resumen, encontramos que los síntomas más frecuentes son los cutáneos y respiratorios, de intensidad moderada, grave. Con frecuencia, tanto la vía inhalada como por contacto son causa de manifestaciones clínicas.

#### **7.4.8.-Características de los pacientes con síntomas cutáneos**

En la muestra estudiada, encontramos que los síntomas cutáneos eran referidos, como síntoma único, en el 22% de los casos, en el resto estaban asociados a otros síntomas. Daul<sup>36</sup> también describe este hecho, el prurito (predominantemente orofaríngeo:70%) fue el síntoma más frecuente (90%), y en todos los casos estaba asociado a otros síntomas objetivos, el 61% urticaria, el 52% angioedema. Nosotros encontramos que el prurito es menos frecuente (54'8%), que la urticaria/angioedema (70'1%). Y que el síndrome de alergia oral (SAO) se presenta a una edad más temprana en comparación con otro tipo de síntomas de una forma estadísticamente significativa, Este dato contrasta con el SAO originado por alimentos vegetales pues se produce con más frecuencia en pacientes de más edad, y se asocia, sobre todo, a otros síntomas más graves. La frecuencia de SAO en la muestra que estudiamos (54'8%) es menor, con respecto a lo observado por Daul<sup>36</sup> (70%). Esta diferencia quizás la explique el tipo de marisco causal, ya que los mariscos que producen SAO más frecuentemente son los crustáceos. La muestra estudiada por Daul estaba compuesta por pacientes alérgicos a crustáceos, gambas exclusivamente, y en nuestro caso, por alérgicos a crustáceos y moluscos. Son más escasas las referencias en la literatura a pacientes que presentan SAO, originados por la sensibilización a moluscos, no obstante, Carrillo<sup>78</sup> encuentra este síntoma en el 43% de los pacientes alérgicos a cefalópodos. Nosotros encontramos en nuestra muestra que el 3'7% n=4 de nuestros pacientes refieren SAO provocado exclusivamente por moluscos: cefalópodos.

La clínica de contacto tanto en manos como peribucal es producida mayoritariamente por marisco crustáceo, hecho que se supone está relacionado con las abrasiones cutáneas producidas por el caparazón, que favorecen la penetración del alérgeno. Aunque está descrito

fundamentalmente al manipular el marisco crudo, sobre todo entre los trabajadores, en nuestra muestra todos los pacientes que presentaban síntomas al contacto en las manos los refirieron al manipularlo cocido, en ningún caso de tipo laboral.

Sicherer<sup>22</sup> en la encuesta realizada encuentra que el 10% de las reacciones adversas al marisco, fueron producidas mediante contacto y/o inhalación, y que, fueron descritas como de gran intensidad, aunque algunos de estos pacientes toleraron, sin embargo, la ingestión.

En resumen, encontramos que la urticaria/angioedema es el síntoma cutáneo más frecuente.

El síndrome de alergia oral, es un síntoma cutáneo asociado estadísticamente a menor edad.

#### **7.4.9.-Características de los pacientes con síntomas respiratorios**

Observamos en nuestra muestra una mayor proporción de síntomas de asma (60%), en relación a los encontrados por otros autores como Castillo<sup>17</sup> (37'5%), Laffond<sup>92</sup> (36%) y Daul<sup>36</sup> (42%). En cambio el porcentaje de rinitis que encontramos (28'8%), está de acuerdo con el observado por Castillo (29'2%), y es menor al encontrado por Laffond (51%) aunque ésta última engloba el dato como rinoconjuntivitis. Nosotros encontramos un elevado porcentaje de conjuntivitis (48%), comparado con el referido por Castillo<sup>16</sup> (23%), los pacientes relacionaban este síntoma con la exposición al contacto con las manos manchadas de marisco, y también con la aerosolización de partículas del marisco.

Estos porcentajes de síntomas respiratorios tan variables, puede deberse a que éstos pueden ser originados bien, sólo por la ingesta y/o la

inhalación de los vapores de cocción del marisco. En nuestra muestra, un elevado porcentaje de pacientes (79%) con síntomas respiratorios por el marisco, los relacionaron con la exposición por la inhalación de los vapores al cocinarlo. Este porcentaje es menor en la muestra de Laffond (51%), Y en la de Castillo, quien especifica que el 16'6% de sus pacientes presentan los síntomas tanto por inhalación como por ingestión, un 8'1% sólo por inhalación y el 67'2% tras la ingestión.

Por otra parte, Castillo<sup>17</sup> considera relativamente escasos el número de casos de asma que observó (37'5%), al tratarse de una población que tiene una incidencia de asma por aeroalérgenos del 67'6%. En nuestro caso la cifra de asma por el marisco es más elevada (60%), en una población con un porcentaje similar (65'96%) de asma previo por aeroalérgenos.

El porcentaje de pacientes que refieren clínica de afectación respiratoria de tipo bronquial en estudios de alergia a alimentos en general, es menor al referido por nosotros. Mattila<sup>28</sup> encuentra valores del 5'5% para rinitis y 4% para asma la mayoría provocados por pescados y mariscos. Sin embargo Oehling<sup>96</sup>, en una población de alérgicos a alimentos, siendo el marisco el segundo alimento causal (21'2%) y el caracol (7'5%), observa una prevalencia de síntomas respiratorios causados por la ingestión de alimentos del 0'3%, y que el 57% de los alérgicos al marisco presentaron clínica de asma. Castillo<sup>16</sup>, en un estudio sobre alergia a alimentos en general, achaca el alto porcentaje de síntomas respiratorios a la atopia (89'2%) con manifestaciones respiratorias de rinitis(87'5%) y asma(67'5%) previas, y a la probable acción de los alérgenos alimentarios que actúan por vía inhalada.

Tal como he apuntado anteriormente, algunos autores encuentran que el tipo de marisco causante de la reacción influye en el órgano de choque. Entre los mariscos, los moluscos gasterópodos son inductores más frecuentemente de clínica respiratoria, como es el caso de las orejas de mar. Lopata<sup>44</sup> observa un 76% de síntomas respiratorios tras su ingestión.

Azofra<sup>43</sup>, y Carrillo<sup>52</sup>, estudian dos series de pacientes alérgicos a lapas, todos ellos presentaron manifestaciones de asma y antecedentes personales de asma atópica. En relación a otros moluscos: Castillo<sup>41</sup> estudia una serie de 7 pacientes alérgicos a cefalópodos, con manifestaciones clínicas de asma todos ellos y con antecedentes personales de asma por aeroalérgenos en seis.

Laffond<sup>92</sup> encuentra que los pacientes sensibilizados exclusivamente a crustáceos presentan una menor frecuencia de síntomas respiratorios (9%) al compararlo con pacientes que presentan además sensibilización a moluscos(68%), con valores estadísticamente significativos.

En nuestra muestra sólo un paciente está sensibilizado al caracol de mar con buena tolerancia del resto de los moluscos y crustáceos, y este paciente presenta exclusivamente clínica de afectación respiratoria con conjuntivitis, rinitis y asma con la ingestión, tiene antecedentes de rinitis y asma por alergia a los ácaros, no había seguido tratamiento previo con inmunoterapia.

También encontramos un discreto predominio de los síntomas respiratorios en los pacientes sensibilizados a crustáceos y moluscos 51'2% v.s. 43'9% cuando el tipo de marisco implicado era exclusivamente crustáceo. Nettis<sup>48</sup> en 11 pacientes alérgicos a mejillones, observa manifestaciones respiratorias de rinitis y asma en el 36'3%.

Encontramos valores de IgE específica más elevados en estos pacientes con clínica de asma ya que el 78'8% presentaban valores de IgE específica mayores a 3 ku/l, este dato es concordante con lo descrito por otros autores que encuentran una relación entre los valores de IgE específica frente a mariscos y la gravedad de la clínica presentada, y con el hecho de ser además pacientes atópicos<sup>53,129</sup>. El 73% de este grupo de pacientes eran alérgicos a ácaros y cucarachas, todos ellos sensibilizados a crustáceos.

Waring<sup>54</sup> no encuentra diferencia en cuanto a las manifestaciones clínica respiratorias entre los pacientes alérgicos a gambas tanto si eran atópicos (25%) como no atópicos (33%).

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra (72%) que presentaban asma como expresión de su sensibilización alérgica al marisco, tenían antecedentes personales de asma por aeroalérgenos. Oehling<sup>96</sup> encuentra que el 92% de sus pacientes con asma por la ingestión de alimentos, tienen antecedentes de asma causado por aeroalérgenos. Al igual que refieren otros autores como Lopata<sup>44</sup>. Los pacientes con alergia a marisco y que padezcan de clínica respiratoria son altamente sospechosos de presentar alergia respiratoria a un artrópodo<sup>102</sup>

Encontramos en nuestra muestra que era más frecuente el antecedente personal de asma bronquial en los pacientes que presentaban asma por inhalación de los vapores del marisco (62'5%) que los que lo presentaban tras su ingestión (46'7%).

Sólo el caso del paciente sensibilizado a caracol de mar presentó únicamente clínica de tipo respiratoria, el resto de los pacientes presentaban además otros síntomas, lo que concuerda asimismo con lo referido en general en las publicaciones de alergia a alimentos.

En resumen, los pacientes con sensibilización alérgica al marisco con manifestaciones clínicas de asma, en un elevado porcentaje, tienen antecedentes personales de asma atópico, y la mayoría, relacionan los síntomas respiratorios con la inhalación de los vapores de cocción.

#### **7.4.10.-Características de los pacientes con síntomas digestivos**

La frecuencia de aparición en nuestra muestra de síntomas digestivos (18'5%), es semejante a la comunicada por otros autores como Castillo<sup>17</sup> (14'6%) y Laffond<sup>92</sup>, (16%), en una población de alérgicos a crustáceos y moluscos, el 75% eran atópicos y no encuentra diferencia entre uno y otro grupo de mariscos. Estos valores son bastante inferiores a los comunicados por otros autores como Carrillo<sup>78</sup> (43%) en una población de 7 pacientes alérgicos al calamar, Nettis<sup>48</sup> en 11 pacientes alérgicos a mejillón (36'3%), Daul<sup>21</sup> en pacientes alérgicos a gambas no atópicos (35%) y (44%) en los atópicos, Waring<sup>54</sup> e pacientes alérgicos a gamba no atópicos (50%) y (38%) de los atópicos. Y muy inferiores a los porcentajes referidos por Lehrer<sup>37</sup> (84%) en una muestra de 13 pacientes, alérgicos a ostras y crustáceos. Resulta sorprendente, la serie presentada por Wu<sup>24</sup>, en la que ningún paciente refiere síntomas digestivos.

No está clara la causa de esta diferencia, pues aunque en algunas series parece que esta mayor incidencia de síntomas digestivos está en relación sobre todo con la sensibilización a moluscos<sup>37</sup>, nosotros, al igual que otros autores<sup>92</sup> no encontramos relación alguna con el tipo de marisco causal.

Se ha atribuido esta diversidad en el órgano de choque implicado, a las diferentes dosis umbral de alimentos capaces de provocar cambios en la permeabilidad vascular específicas de cada órgano, lo que a su vez condiciona variaciones en la liberación de mediadores. O a la variable capacidad específica de respuesta a la histamina, de cada órgano<sup>36</sup>.

En nuestra muestra, sólo una paciente presentó exclusivamente síntomas gastrointestinales de inicio tardío, entre 60 y 120 minutos, (al igual que ocurre con los síntomas provocados por moluscos gasterópodos<sup>42,44</sup>), en varias ocasiones, y con marisco diversos, tanto crustáceos como moluscos. Para todos ellos se demostró un mecanismo mediado por la IgE tanto por pruebas cutáneas como de laboratorio. Reacciones similares ya han sido descritas con otros alimentos. En la actualidad no se conoce la naturaleza exacta de estas reacciones<sup>112,131</sup>.

La frecuencia de síntomas digestivos en las series de pacientes con alergia al marisco es mayor que en las series de pacientes alérgicos a alimentos en general: Oehling<sup>96</sup>, (12'3%); Atkins<sup>92,128</sup>, (10%); Young<sup>12</sup>; (9'2%); Zuberbier<sup>13</sup>; (12'8%); Kanny<sup>14</sup>, (22%); Mattila<sup>28</sup>, (23'5%), Woods<sup>27</sup>, (43'9%).

### **7.4.11.-Características de los pacientes con síntomas anafilácticos**

La frecuencia de los síntomas anafilácticos (12%), es similar a la encontrada por Laffond<sup>92</sup>, (14%) en una población alérgica a marisco crustáceo y molusco, Castillo<sup>41</sup> en alérgicos a cefalópodos (14'2%), y Daul<sup>36</sup>, (10%) en una serie de alérgicos a gamba. La frecuencia es mayor en las series de pacientes alérgicos a lapas, marisco gasterópodo, descritas por Carrillo<sup>52</sup> (33'3%), en una serie de 6 pacientes y del 100% que encuentra Azofra<sup>43</sup> en una serie de 5 pacientes. Moreno y colaboradores<sup>40</sup> describen en una serie de 5 pacientes con alergia a percebe, el caso de una paciente de 6 años de edad con anafilaxia (20%). Al comparar con la frecuencia de anafilaxia en las series de pacientes con alergia a alimentos encontramos que en los niños las manifestaciones de anafilaxia son más frecuentes Goh<sup>31</sup> en Asia encuentra que los mariscos tipo crustáceos (gambas) son la 2ª causa de anafilaxia por alimentos en niños (24%). Bohlke<sup>30</sup> en un estudio epidemiológico de anafilaxia en niños y adolescentes encuentra que el marisco crustáceos y moluscos, eran la 2ª causa en frecuencia de anafilaxia, el 72% de los paciente con anafilaxia por alimentos eran atópicos. Yocum<sup>101</sup> encuentra una edad media de 36 años, un 66% de mujeres, y un 49% de atopia, en una serie de pacientes en la cual el 33% fue causada por alimentos. Rodríguez<sup>103</sup> refiere un 35% de casos de anafilaxia en una muestra de pacientes con alergia a alimentos en general en la cual los mariscos eran el 2º alimento causal más frecuente.

La edad media de los pacientes (28 años), sin un predominio de sexo, es similar a la de los pacientes con estas manifestaciones descritos por otros autores como Castillo<sup>41</sup>, y Carrillo<sup>52</sup>.

Con respecto al tipo de marisco causal, encontramos un predominio de los crustáceos, la mitad en exclusiva, y la tercera parte además con moluscos, sólo en dos pacientes fueron los cefalópodos los causantes. Laffond<sup>92</sup>, no encontró diferencias significativas entre los pacientes en cuanto al marisco causal. Pero Carrillo<sup>52</sup> y Azofra<sup>43</sup> encuentran una elevada frecuencia de anafilaxia en pacientes alérgicos a lapas, un molusco gasterópodo. Moreno y colaboradores<sup>40</sup> en una serie de 5 pacientes con alergia a percebe (20%).

Desde el punto de vista de los antecedentes personales, encontramos que todos los pacientes, eran atópicos, la mitad de ellos con asma. Otros autores refieren características similares, así Laffond<sup>92</sup> observa un 75% de atopia, los pacientes estudiados por Carrillo<sup>52</sup>, y Azofra<sup>43</sup> tenían todos, asma atópico, también una paciente descrita por Castillo<sup>41</sup>.

La dosis desencadenante de las manifestaciones anafilácticas puede ser variable, así en una paciente de nuestro estudio, la anafilaxia, se presentó durante la prueba de provocación oral controlada, los síntomas se iniciaron al cabo de 5 horas de iniciada la provocación y a los 30 minutos de haber alcanzado una dosis umbral elevada de una pieza de langosta de 250 gramos. En el resto de los casos los síntomas fueron referidos por los pacientes como de inicio inmediato a la ingestión. Yunginger<sup>102</sup> describe 7 pacientes con anafilaxia fatal por alimentos, uno de los casos causado por la ingestión de cangrejo se trataba de un hombre de 40 años, alcohólico, con al menos 2 episodios previos de anafilaxia por la ingestión de cangrejo, y antecedentes personales de atopia desconocidos. Steensma<sup>32</sup> describe un caso de extrema sensibilidad a crustáceos de forma que inicia un cuadro de anafilaxia tras el contacto cutáneo mucosas de un beso con una persona que acababa de comer gambas.

En resumen, existe un predominio de los crustáceos y moluscos tipo cefalópodos y gasterópodos como agentes etiológicos desencadenantes de anafilaxia entre los mariscos y que el asma atópico es un antecedente personal habitual en los pacientes con anafilaxia por alimentos del tipo de los mariscos.

### 7.5.-Resultados de las pruebas cutáneas

En nuestro estudio, encontramos un número de pruebas cutáneas positivas, 4'81 por paciente, que resulta ser superior al encontrado por Wu<sup>24</sup>, en Hong-Kong, con 2,61 pruebas por paciente. Wu, estudió 84 paciente, les realizó pruebas cutáneas para 8 especies de marisco diferentes. Es posible que el aumento del número de especies testadas en nuestro caso, diez especies diferentes y el mayor número de pacientes probados, influyan en estos resultados. Por otra parte, Wu<sup>24</sup>, también opina en relación a estos bajos resultados, que muchos de sus pacientes acuden a la clínica con una sospecha de alergia a mariscos por ser éste un alimento habitual en su dieta, pero sin poder identificar claramente los ingredientes, debido a su peculiar gastronomía, y cree que éste hecho, pueda condicionar la baja rentabilidad de las pruebas, ya que sólo resultaron positivas en el 83'3% de la muestra. Este resultado es inferior al obtenido por nosotros y por otros autores españoles como Castillo<sup>17</sup> y Laffond<sup>92</sup> en más del 95% de los pacientes.

Al relacionar la positividad encontrada en las pruebas cutáneas con el tipo de marisco causal, nuevamente, nuestros resultados son semejantes a los de otros autores españoles como Castillo<sup>17</sup>, y Laffond<sup>92</sup>. Encontramos pruebas cutáneas positivas exclusivamente para crustáceos (46%), en mayor proporción que Wu<sup>24</sup> (35'7%). Sin embargo, en lo que respecta a las pruebas cutáneas con moluscos, encontramos una positividad en exclusiva para moluscos (6'5%), que resulta ser semejante a la referida por Laffond<sup>92</sup>, (2'6%) y mucho menor a la encontrada por Wu (25'7%). En cuanto a la positividad para ambos tipos de marisco (crustáceos y moluscos), los resultados de Wu (38'6%) resultan ser muy inferiores a los encontrados en nuestro estudio (93'4%) y en el de Laffond<sup>92</sup> (95-100%).

Encontramos que los pacientes con pruebas cutáneas positivas para una especie de marisco, reaccionan también en las pruebas realizadas con otra especie de marisco diferente, en un porcentaje que varía del 40'2 al 65% según la especie. Estos resultados son semejantes a los comunicados por

Wu<sup>24</sup> (65'7%), quien apunta, que es una cifra consistente con los datos aportados previamente por otros autores de que cada sujeto reacciona frente a una media del 33% de todas las especies. Laffond<sup>92</sup> en un grupo de pacientes alérgicos exclusivamente a crustáceos encuentra que presentan positividad en pruebas cutáneas el 27% a cefalópodos y 18% a mejillones, pero en el grupo de alérgicos a crustáceos y moluscos la positividad para otras especies es mayor (78-100%).

Castillo<sup>17</sup>, refieren una asociación significativa entre la positividad a crustáceos entre sí y a crustáceos y cefalópodos, pero no entre crustáceos y bivalvos (almejas). Wu encuentra unos datos parecidos, y refiere una asociación estadística fuerte en los resultados de las pruebas cutáneas entre especies pertenecientes al mismo phylum y también a phylum diferentes (crustáceos y moluscos). Estos datos se corresponden parcialmente con nuestros resultados. Nosotros encontramos una relación significativa entre la positividad de especies pertenecientes al mismo phylum como ocurre con los bivalvos y cefalópodos, y entre las diferentes especies de crustáceos entre sí. Pero no entre *phylum* diferentes, crustáceos y moluscos. Datos semejantes a los comunicados por otros autores como Laffond<sup>92</sup>, y Daul<sup>21</sup>.

Wu calcula el riesgo de presentar pruebas cutáneas a un marisco crustáceo cuando se presentan pruebas cutáneas positivas a otro y es del 70-78% y cuando se presentan pruebas negativas la probabilidad disminuye al 28-40%. Según nuestros datos la positividad a las diferentes especies de crustáceos es similar para todos ellos y van del 85'8% frente a cangrejo y langosta al 86% a percebe y el 87'9% a gamba, datos semejantes a los comunicados por Daul<sup>21</sup> que refiere que el porcentaje de pacientes que presentaban pruebas cutáneas positivas para otros crustáceos diferentes a la gamba en la muestra de pacientes alérgicos a gamba, era similar, aun sin haberlos ingerido previamente, indicando la existencia de una reactividad cruzada entre los diferentes crustáceos. Según estos resultados, un paciente con una prueba positiva a un crustáceo tiene un riesgo significativamente superior de presentar una prueba cutánea positiva a un crustáceo diferente.

En lo que respecta a los resultados de las pruebas cutáneas practicadas frente a las diferentes especies de marisco en los pacientes

alérgicos exclusivamente a moluscos, los datos no son tan concluyentes debido al escaso número de pacientes, aunque se confirma lo referido previamente de una asociación entre las especies del mismo *phylum* en los resultados de las pruebas cutáneas: así, autores como Laffond<sup>92</sup> encuentra sólo 1 paciente con alergia exclusiva a moluscos, con pruebas cutáneas positivas exclusivamente a moluscos, nosotros encontramos 4 pacientes alérgicos a moluscos cefalópodos con pruebas cutáneas positivas a moluscos y sólo uno tiene pruebas cutáneas positivas también a crustáceos. También Lee<sup>25</sup> encuentra que los pacientes con pruebas cutáneas positivas al molusco gasterópodo *Buccinum undatum* presenta positividad exclusivamente para moluscos. Carrillo<sup>42</sup> encuentra en pacientes atópicos alérgicos a lapas test cutáneos negativos para otros mariscos, incluso otros moluscos incluidos gasterópodos. Nettis<sup>48</sup> en pacientes alérgicos a mejillones, realiza pruebas para diferentes especies de bivalvos y encuentra positividad para almeja, pero no para ostra.

Nosotros encontramos pruebas cutáneas positivas para gasterópodos: caracol en el 26'4% de nuestra muestra, no hemos probado otras especies de gasterópodos, por no ser habituales en nuestra dieta. De esta muestra con pruebas cutáneas positivas para gasterópodos, el 87'5% presentaban también pruebas cutáneas positivas para crustáceos.

Al analizar los datos de concordancia entre el tipo de marisco sospechoso y los resultados de los test cutáneos con dicho tipo de marisco encontramos que para los crustáceos, existe un 95'3% de concordancia, valores semejantes a los hallados por otros autores en España, como Moreno<sup>40</sup>, Laffond<sup>92</sup> encuentra una positividad en los test cutáneos, del 100%, tanto en pacientes alérgicos a crustáceos como a moluscos. Carrillo<sup>41</sup> también encuentra un 100% de positividad en un grupo de pacientes alérgicos a cefalópodos. Castillo<sup>17</sup>, encuentra una asociación estadísticamente significativa entre una anamnesis sugestiva y los resultados de las pruebas cutáneas tanto para crustáceos como para moluscos cefalópodos, no fueron valores estadísticamente significativos sin embargo para moluscos bivalvos.

En EE.UU. encontramos datos parejos en los estudios de Daul<sup>21</sup> quien encuentra que el 94% de los pacientes alérgicos a gamba presentan pruebas

cutáneas en prick positivas para gamba. Waring<sup>54</sup> al testar a 14 individuos con una historia convincente de reacción adversa a gambas, encuentra un 86% de positividad en las pruebas cutáneas, este porcentaje aumenta a un 88% si tomamos como referencia exclusivamente los resultados de los pacientes atópicos y con clínica típicamente alérgica con la ingestión de gambas, y este autor concluye que los pacientes con reacción adversa con la ingestión de gambas y que eran atópicos, mostraban una mayor concordancia de los resultados de los test cutáneos, la determinación de IgE específica y el tipo de síntomas típicamente alérgicos, que los que no eran atópicos, y referían síntomas con la ingestión de gambas.

En Sudáfrica, Lopata<sup>44</sup> en una población de pacientes que presentan una reacción adversa con la ingestión de orejas de mar, encuentra, que el 71% presentan pruebas cutáneas positivas con el extracto de este marisco, y al igual que otros autores, relaciona este resultado con la historia clínica sugestiva y la existencia de atopia. El menor porcentaje de positividad en este caso, podría estar relacionado con que el 34% de los pacientes de este estudio, presentan una historia clínica de comienzo tardío.

Por tanto parece existir una buena correlación entre una historia clínica sugestiva de mecanismo alérgico y los resultados de las pruebas cutáneas tanto para crustáceos como para moluscos.

En nuestra muestra encontramos un porcentaje de positividad en pruebas cutáneas para molusco gasterópodo: caracol, elevado (26'4%), teniendo en cuenta que sólo un paciente refería al caracol como alimento desencadenante de la reacción alérgica, y que el resto no recordaba haber comido nunca caracoles. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Vuitton<sup>70</sup> quien en Francia en una población atópica que nunca había consumido caracoles, encuentra un 31% de positividad en las pruebas cutáneas, tanto para caracoles terrestres como marinos. Vuitton<sup>70</sup> al igual que otros autores<sup>71,72,74</sup> explican estos resultados por la reactividad cruzada con los ácaros, ya que todos los pacientes eran atópicos sensibilizados a los ácaros, dato que encontramos también en nuestra muestra. Y tendrían también relación con los resultados de las pruebas cutáneas realizadas al grupo control de nuestro estudio, con la batería de alimentos y que resultaron

ser positivas en el 20% para algún marisco, estos pacientes, todos ellos atópicos, nunca habían presentado reacción alguna con la ingestión, manipulación o inhalación del marisco. Este dato lo encontramos referido también por Lee<sup>25</sup> en el estudio realizado en pacientes atópicos con un molusco habitual en la dieta de la población estudiada, la buccina (*Buccina undatum*), encuentra un 4'9% de positividad sin relevancia clínica. Daul<sup>21,36</sup> encuentra que el 15% de los pacientes atópicos tiene pruebas cutáneas positivas a gamba sin expresividad clínica, y no encuentra ningún caso de estas características entre los no atópicos.

### **7.6.-Datos clínicos de sensibilización a aeroalérgenos en el grupo de pacientes sensibilizados a marisco**

La mayor parte de los pacientes sensibilizados a marisco en nuestro estudio, eran atópicos, todos ellos sensibilizados a los ácaros (98'1%) y casi todos (88'7%) con clínica respiratoria, de rinitis(100%) y asma bronquial (65'9%). Un menor porcentaje con clínica de dermatitis atópica (13'8%). Datos semejantes son los referidos por Carrillo<sup>52</sup>, el 100% de sus pacientes eran atópicos con clínica respiratoria de rinitis y/o asma, el 85'7% sensibilizados a ácaros y cucarachas. También Castillo<sup>17</sup>, encuentra que el 85'4% de sus pacientes estaban sensibilizados a los ácaros (19'5% con rinitis y 65'8% con rinitis y asma, 4'9% sólo asma) y 45'8% a cucaracha con manifestaciones de clínica respiratoria (22'8% con rinitis y 59'1% con asma).

Sin embargo, Laffond<sup>92</sup>, encuentra porcentajes algo menores, con un 75% de pacientes atópicos, con alergia a ácaros (85%) y con clínica respiratoria de rinoconjuntivitis (68%), y asma (66%) y de dermatitis atópica (11%). También Wu<sup>24</sup>, al igual que Laffond, encuentra resultados inferiores que los nuestros en cuanto a la patología respiratoria, rinitis (65'5%), asma (40'5%), sin embargo es mayor la proporción de pacientes con dermatitis atópica (25%).

La proporción de pacientes atópicos, asintomáticos, en nuestra muestra (10'1%), es superior a la referida por Castillo<sup>17</sup> (2'4%), y muy inferior

a los hallazgos de Wu<sup>24</sup> que encuentra que el 23'8% de sus pacientes no presentaban clínica de otras enfermedades alérgicas.

Castillo<sup>17</sup> encuentra que el antecedente personal de asma atópico previo, por la sensibilización por aeroalérgenos, constituye un riesgo de presentar síntomas de asma con el marisco crustáceo y cefalópodo, aunque con valores estadísticos no significativos, pero sí valores cercanos con una  $p < 0'1$  y  $p < 0'06$  respectivamente para crustáceos y cefalópodos.

### **7.7.-Sensibilización alérgica a aeroalérgenos y artrópodos**

#### **7.7.1.-Atopia**

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra eran atópicos (98'1%), lo que concuerda con los datos de otros autores en España como Laffond<sup>92</sup> (75%) y Castillo<sup>41</sup> (100%). Los mismos resultados encuentra Carrillo<sup>52</sup> entre los pacientes alérgicos a lapas.

En EE.UU. Waring<sup>54</sup> encuentra un porcentaje menor (57%) y, esto probablemente es por que, en este caso se trata de un grupo de pacientes que reaccionaban frente a gamba pero que incluía pacientes que presentaban síntomas de probable mecanismo no alérgico, no mediado por la IgE y por tanto con menor probabilidad de presentar otras enfermedades alérgicas. Datos semejantes (63%) los obtiene Lopata<sup>44</sup> en Sudáfrica, en un estudio sobre sensibilización a las orejas de mar, y probablemente por los mismos motivos. Por el contrario, en EE.UU., Atkins<sup>89,127,128</sup>, en un estudio sobre pacientes con alergia a diversos alimentos, señala un porcentaje de atópicos (80%), similar al nuestro.

Según todos estos datos, los resultados de nuestra muestra corroboran lo referido por otros autores, de que la atopia es uno de los factores de riesgo de sensibilización alérgica a alimentos<sup>36,25</sup>, y que, el ser atópico supone un riesgo de presentar síntomas más graves<sup>129</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes con alergia inmediata a alimentos son atópicos y con clínica respiratoria por aeroalérgenos, sin embargo no podemos decir que la mayoría de los pacientes atópicos sean alérgicos a

alimentos. Los pacientes alérgicos a alimentos constituyen una subpoblación de atópicos que con más facilidad responden a los antígenos alimentarios formando inmunoglobulina IgE específica<sup>89,127</sup>.

### **7.7.2.-Sensibilización a los ácaros**

La sensibilización a los ácaros es, en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco, sinónimo de atopia. La carga medioambiental de ácaros en nuestra comunidad es muy elevada y es probablemente determinante para esta elevada sensibilización a los ácaros en la muestra de pacientes presentada (98'1%). Nuestros resultados son superiores a los obtenidos por otros autores en nuestro país. Así, Castillo<sup>17</sup> en las Islas Canarias y Laffond<sup>92</sup> en una muestra procedente de Madrid y Salamanca, encuentran un porcentaje de alergia a ácaros en torno al 85%, si bien Madrid y Salamanca tienen una carga ambiental acarina muy inferior a la de Las Islas Canarias y Galicia. Así, la alergia a los ácaros parece constituir un factor de riesgo adicional independiente, al menos en parte, y no una cosensibilización determinada exclusivamente por la carga ambiental. Los datos obtenidos en nuestra muestra de pacientes muestran una fuerte asociación entre la hipersensibilidad a los ácaros y el riesgo de presentar una sensibilización al marisco al compararlos con los datos del grupo control de pacientes no sensibilizados al marisco y expuestos al mismo medio ambiente.

Este hecho se puede explicar por el reconocimiento por parte de los pacientes sensibilizados a los ácaros y/o cucarachas de un panalérgeno común a los invertebrados, la tropomiosina. Según los estudios de Yi<sup>132</sup> esta subpoblación de alérgicos a los ácaros resultan ser un 20-29% del total, reconocería el mismo alérgeno en alimentos como el marisco crustáceo fundamentalmente, por su mayor cercanía filogenético, pero también en moluscos. Éste hecho, daría lugar a la alergia alimentaria, tal como describe Kutting<sup>51</sup>, el cual además, sospecha que hasta el 80% de las alergias a alimentos van precedidas de una alergia respiratoria que actúa como facilitadora.

En el grupo control de nuestro estudio encontramos que el 11% mostraban sensibilización asintomática a mariscos, todos atópicos, 91% alérgicos a ácaros y/o cucarachas con clínica respiratoria. Pero si tenemos en cuenta sólo los pacientes del grupo control que sean atópicos sensibilizados a ácaros y/o cucarachas (n=50) la proporción de pacientes de este subgrupo sensibilizados a mariscos es del 20% cifra similar a la referida por Yi y valores similares a los encontrados por Wu<sup>24</sup>. Wu, estudia a un grupo de 111 adultos con clínica de rinitis y asma atópica por sensibilización a los ácaros, les realiza pruebas cutáneas con un extracto de una mezcla de mariscos y encuentra resultados positivos en el 26%, aunque sólo seis refieren clínica con la ingestión de marisco. Por tanto, aunque la reactividad cruzada con alérgenos de marisco no es rara entre los pacientes sensibilizados a los ácaros, la expresión clínica de esta sensibilización es menos frecuente (20.7%).

Thursday<sup>55</sup> en un estudio de un grupo de pacientes alérgicos a gambas que dividió en dos subgrupos dependiendo del hecho de ser o no atópicos, encuentra que la proteína que puede ser responsable de las manifestaciones clínicas es la misma en los dos grupos.

### **7.7.3.-Sensibilización alérgica a artrópodos**

#### **7.7.3.1.-Sensibilización a cucarachas**

En la muestra de pacientes sensibilizados al marisco, obtuvimos una hipersensibilización a cucaracha muy elevada (83%), tanto como los datos referidos para Louisiana en un grupo de pacientes atópicos pertenecientes a una comunidad con un alto consumo de marisco<sup>7</sup>. Comparando dicha sensibilización, con la encontrada en el grupo control (6.5%), ésta resulta ser significativamente menor. La positividad más elevada por tanto, no parece que tenga relación con una sensibilización relacionada con la exposición ambiental, sino probablemente debido a la reactividad cruzada por el panalérgeno tropomiosina. Nuestros datos son acordes a los encontrados en

Madrid por Crespo<sup>79</sup> en una muestra de 89 pacientes atópicos con clínica respiratoria y/o alergia al marisco con anticuerpos séricos IgE específicos para gamba, el 85'4% de los pacientes tienen además anticuerpos frente a cucaracha, siendo rara la positividad frente a cucaracha (*Blatella germanica*) en ausencia de positividad frente a gamba. Los estudios de inhibición antigénica mediante la técnica de Cap Pharmacia realizados por los autores con extractos de gamba y cucaracha muestran valores similares, por lo que concluyen que las gambas (*Pandalus borealis*) y las cucarachas (*Blatella germanica*), presentan alérgenos con estructuras que contienen epítomos de unión a la IgE semejantes.

En Gran Canaria, Castillo<sup>17,41</sup> en una población con un hábitat similar al nuestro, encuentra que los pacientes alérgicos a marisco, el 45'8% están sensibilizados a cucaracha (*Blatella germanica*). Datos semejantes a los obtenidos por Laffond<sup>92</sup>, en una población alérgica al marisco, procedente de Madrid y Salamanca, (40-50%). Sin embargo, este porcentaje de sensibilización a cucarachas es mayor en estudios realizados en el mismo ámbito sobre poblaciones sensibilizadas a un único tipo de marisco. Así, Castillo en una pequeña población de alérgicos a cefalópodos encuentra una mayor proporción (71%) con el mismo extracto, al igual que Carrillo<sup>52</sup> en la misma área sanitaria, que encuentra que el 66% de los pacientes alérgicos a lapas muestran sensibilización cutánea a un extracto de mezcla de cucarachas. Esta misma autora, en un grupo de 7 pacientes sensibilizados a calamar, encuentra que todos ellos están sensibilizados a los ácaros y cucarachas<sup>78</sup>.

Teóricamente, la prevalencia de la hipersensibilidad a cucaracha está relacionada con la exposición a dichos alérgenos, y dependerá de la infestación por estos insectos, que gustan de medios urbanos, húmedos y cálidos.

En Madrid, Sastre<sup>138</sup>, encuentran en una población con un 90% de atopia, una prevalencia de sensibilización cutánea a cucarachas del 25'7%. Valor muy bajo, si lo comparamos con la prevalencia del 70%, en la población atópica de Louisiana<sup>134</sup>.

En el grupo de pacientes control hemos constatado una menor prevalencia de sensibilización a cucarachas (12'7%), siendo para ácaros y cucarachas conjuntamente del 10'9% y para ácaros del 89'1%. Estos resultados que suponen la mitad de los obtenidos por Sastre en Madrid, quizás se puedan explicar por el hecho de que la mitad de nuestra población provenga del medio rural, y quizás debido a un menor grado de infestación en nuestro medio. Aunque Panzani<sup>8</sup>, encontró antígenos de cucaracha en el 20% de las casas, a pesar de no existir sospecha visual de la infestación por cucarachas según sus habitantes y los estudios de los investigadores, el autor opina que esta positividad es por la reactividad cruzada existente entre las cucarachas y otros insectos moradores de estas viviendas.

Nosotros encontramos que sólo un paciente del grupo control estaba sensibilizado exclusivamente a cucaracha. Al igual que Crespo<sup>79</sup>, observamos que los pacientes del grupo control, sensibilizados a los ácaros y no al marisco, ninguno de ellos presentaban sensibilización a cucarachas. El grupo de pacientes sensibilizados al marisco presentaban en su mayoría sensibilización a los ácaros y también a cucarachas.

De acuerdo con estos datos, podríamos clasificar a los pacientes alérgicos a los ácaros según su riesgo de sensibilización al marisco en tres grupos:

a) Los pacientes sensibilizados a los ácaros y no al marisco ni a cucarachas (y por tanto cabe pensar que tampoco a tropomiosina).

b) Los pacientes sensibilizados a los ácaros y a las cucarachas y probablemente con capacidad de sensibilizarse al marisco.

c) Los pacientes sensibilizados a los ácaros, cucarachas y al marisco, y que probablemente estén sensibilizados al panalérgeno tropomiosina, responsable de la reactividad cruzada en este grupo de pacientes<sup>85,86</sup>.

En caso de que estudios posteriores se ajustan bien a esta clasificación, podrían justificar la inclusión rutinaria del extracto de cucaracha en la batería de pruebas cutáneas estándar en nuestra área sanitaria, pues nos permitiría sospechar una sensibilización al marisco en fase subclínica.

#### **7.7.4.-Datos de reactividad cruzada con otros artrópodos**

Encontramos un porcentaje de sensibilización al *Anisakis simplex* (36'6%) en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco muy superior al del grupo control (3'7%). Probablemente esta diferencia se deba a la identidad parcial (por el panalérgeno tropomiosina) entre los artrópodos (crustáceos, *Anisakis*) y moluscos, como demostró en Madrid, Pascual<sup>135</sup>. En ese estudio, se encontró en una muestra de niños alérgicos al marisco una positividad para *Anisakis simplex* del 81%. Sin embargo, según lo referido por Asturias<sup>136</sup>, esta sensibilización cutánea a distintos invertebrados no tiene expresividad clínica, lo que coincide con la valoración clínica de la población que estudiamos en Coruña, pues ninguno de nuestros pacientes presentaban una historia clínica sugestiva de alergia al *Anisakis*, ya que toleraban otros alimentos contaminados habitualmente con este parásito en nuestra comunidad<sup>139</sup>.

Debemos destacar también que la sensibilidad a *Anisakis simplex* en la población con sensibilización alérgica al marisco que estudiamos, resulta ser el doble de la referida en 1999 por López Saez<sup>138</sup>. En este estudio, se incluyeron 87 pacientes consecutivos que acuden por primera vez a una Consulta de Alergia en Madrid por diversos motivos, y presentaron pruebas cutáneas positivas para *A. simplex* el 16% (el doble de la encontrada en nuestro grupo control.), sólo 4 pacientes, tenían una historia sugestiva de sensibilización clínica a *Anisakis simplex*.

Laffond<sup>92</sup> encuentra sensibilización a *Anisakis s.* en el 2% del grupo de pacientes alérgicos a crustáceos exclusivamente y en el 100% de los pacientes alérgicos a crustáceos y moluscos. Nosotros encontramos en el grupo de pacientes sensibilizados a crustáceos y moluscos un porcentaje menor (55'6%) al hallado por Laffond. En cuanto al grupo sensibilizado a los crustáceos exclusivamente nosotros encontramos un mayor porcentaje de sensibilización (20%).

Asturias<sup>136</sup>, estudió un grupo de pacientes con positividad sérica para IgE específica frente a *Anisakis simplex*, encuentra que el 13% de este grupo

de pacientes reaccionaban frente a la tropomiosina de *Anisakis*, pero ninguno de los que presentaban manifestaciones clínicas por *Anisakis* reconocían la tropomiosina de *Anisakis*. Estos autores demuestran que existe una identidad estructural e inmunoquímica entre las distintas tropomiosinas de los invertebrados estudiados. Parece entonces que la tropomiosina no es un alérgeno importante en la alergia por *Anisakis* y la sensibilidad que nosotros encontramos se debe probablemente a la reactividad cruzada.

Esto mismo corrobora Panzani<sup>8</sup> cuando refiere que el 30% de los pacientes con alergia respiratoria por inhalantes procedentes de los insectos domiciliarios presentan positividad a todos los extractos de artrópodos existentes en el mercado, incluso con extractos procedentes de insectos de continentes diferentes con los que nunca pudieron estar en contacto. Otra expresión más de la existencia de reactividad cruzada por la tropomiosina, o por otros alérgenos homólogos, es la elevada positividad que hemos encontrado en las prueba cutáneas y séricas frente a extractos de otros insectos, aunque con una menor expresividad clínica a picaduras de estos insectos. Esto último puede deberse a que los antígenos de las secreciones salivares de los Dípteros son distintos de los antígenos corporales<sup>8</sup>.

Al igual que ocurría con el *Anisakis simplex*, encontramos que la sensibilización a otros artrópodos como mosquitos, a los que se pueden exponer los pacientes en nuestro medio, es mayor en el grupo de pacientes sensibilizados al marisco (82'5%) que en el grupo control (6'5%). Probablemente este dato indique la existencia de tropomiosina en los extractos alérgicos de cuerpo entero utilizados en el diagnóstico y la positividad en los test cutáneos se produzca por ser la tropomiosina un panalérgeno sin relación con la expresividad clínica en estos casos, puesto que no forman parte de nuestra dieta<sup>137</sup>. Sería necesarios estudios de inmunodetección para comprobar esta hipótesis.

### **7.8.-Determinación sérica de la Inmunoglobulina IgE total y específica**

En la población con sensibilización alérgica al marisco encontramos una IgE total media de 707 UI/l, valor semejante al comunicado por Laffond<sup>92</sup> de 787 UI/l en pacientes alérgicos a crustáceos y moluscos, y ligeramente más elevada al comunicad por ella en el grupo de pacientes alérgicos a crustáceos (626 UI/l vs. 452UI/l). En ambos estudios se utilizó el mismo método de determinación. Sin embargo Castillo<sup>17</sup>, con un método de determinación diferente, encuentra una IgE total media en un grupo de pacientes alérgicos a mariscos inferior a la nuestra (491'7UI/l).

Los valores medios para las diferentes especies de marisco en nuestro estudio son inferiores a los obtenidos por Laffond<sup>92</sup>, aunque similares a los obtenidos para cefalópodos por Castillo<sup>41</sup> y para mejillones por Nettis<sup>48</sup>.

Todas nuestras determinaciones realizadas con extracto crudo y cocido separadamente proporcionaron siempre un resultado concordante, bien positivo o negativo. Carrillo<sup>42,52</sup> también refiere resultados semejantes. Se ha comunicado que tanto los extractos crudos como cocidos demuestran la misma actividad alérgica<sup>17,37,92</sup>. Esto mismo ha sido referido ya por otros autores como Laffond<sup>92</sup> y Castillo<sup>41</sup>. Al igual que nosotros, otros autores también refieren positividad en ambos tipos de extractos aunque con unos valores superiores para los extractos cocidos que para los extractos crudos, lo que estaría en relación con la termoestabilidad de los alérgenos y con el cambio conformacional por la cocción que permitiría una mejor exposición de los epítomos de unión a la IgE<sup>48</sup>. Nosotros obtuvimos también mejores resultados con los extractos cocidos, así para las dos especies de marisco en la cuales se probaron los dos tipos de extractos se obtuvieron valores medios de IgE específica para gamba superiores con los extractos cocidos que con los crudos (23'6 KU/l vs. 1'49 KU/l), y superiores también a las determinaciones con extracto comercial (10'4 KU/l). Para percebe, se obtuvieron resultados similares 1'80 ku/l vs. 0'93 KU/l).

Sin embargo, las pruebas con extracto de marisco crudo no se pueden suprimir para un correcto diagnóstico, pues algún estudio como el de Lehrer<sup>37</sup> refiere el caso de un paciente con IgE específica por técnica de Rast frente a un extracto de ostra cruda que fue negativa para extracto cocido.

Al igual que otros autores<sup>53,129</sup>, encontramos una correlación entre los niveles de IgE, la gravedad de la clínica y la existencia de atopia, ya que encontramos que, los niveles de IgE más elevados van ligados a la existencia de asma, pues el 78'8% de éstos pacientes presentaban valores de IgE específica superiores a 3KU/l, y el 73% eran atópicos.

### **7.9.-Tolerancia**

El porcentaje de positividad (57'1%) que encontramos en los 14 pacientes a los que les realizamos una prueba de provocación oral controlada con el marisco sospechoso, es semejante al referido por Atkins<sup>127,128</sup>, quien estudia a 9 pacientes y encuentra un 55'5% de provocaciones positivas. También Daul<sup>36</sup> encuentra valores similares (30%) en una muestra de 23 pacientes alérgicos a gamba. Pero debido a que un subgrupo de 12 pacientes refirieron síntomas de prurito orofaríngeo decidió aumentar la dosis de gambas utilizada para la prueba de provocación y detectó 3 positividades más (48%), por lo que Daul considera que la expresividad clínica puede ser dosis dependiente<sup>21</sup>.

Atkins<sup>127,128</sup> en 5 pacientes con prueba de provocación oral doble ciego frente a placebo negativa, realizó posteriormente la prueba de provocación oral abierta aumentando la cantidad de alimento administrado, hasta que todos ellos presentaron síntomas alérgicos objetivos. En algunos casos precisó repetir la provocación, porque los síntomas iniciales eran subjetivos de síndrome de alergia oral, obteniendo en las dosis siguientes síntomas objetivos. En nuestra muestra ocurrió una secuencia semejante con una paciente de los 5 que resultaron positivos, que se manifestó con síntomas de tipo anafiláctico en la provocación realizada con la dosis total de langosta. Previamente había tolerado en la prueba de provocación oral en los días

anteriores almejas, y en otra ocasión gambas. La reacción anafiláctica se presentó después de que la paciente ingiriese una cola de langosta completa. Creemos que estos datos son un claro reflejo de la importancia de la dosis administrada para llegar a producir síntomas objetivos en algunos casos y a la variable tolerancia de crustáceos entre unas especies a otras. Por otra parte, al interrogar de nuevo a la paciente comprobamos que había minimizado síntomas leves como el prurito orofaríngeo, lo que no nos comunicó y permitió aumentar la dosis del marisco.

En nuestro grupo la quinta parte de los pacientes (26'3%) continuaron comiendo el marisco y lo toleran al comerlo en dosis inferiores a la umbral. Este valor es similar al encontrado por Sicherer<sup>22</sup> en EEUU, que observa que el 28% de los pacientes con reacciones alérgicas al marisco ha continuado comiéndolo. También señala que muchos pacientes, tras una reacción con una especie de marisco, decidieron no volver a comerlo. En nuestra muestra casi la 5ª parte (16'7%) no volvieron a comer la especie culpable de la reacción alérgica y una menor proporción (4'7%) no volvieron aprobar ninguna clase de marisco. Sólo un autor de los revisados, Sicherer<sup>22</sup>, refiere que el 4% de su muestra ha evolucionado hacia la tolerancia.

Si bien la práctica de provocaciones doble ciego frente a placebo es la prueba de oro para el diagnóstico, en el caso de los mariscos una administración que reproduzca la forma habitual de ingestión es importante pues las abrasiones que el caparazón de los crustáceos produce en la orofaringe y en las manos al pelarlos, chuparlos y comerlos puede ser necesaria para la correcta reproducción de los síntomas, al igual que una dosis umbral suficiente, la cual es difícil de alcanzar en una prueba de administración doble ciego frente a placebo.

### **7.10.-Inmunoterapia con ácaros previa**

Encontramos que sólo una quinta parte de los pacientes sensibilizados al marisco (20'7%) de nuestra muestra, habían recibido inmunoterapia con ácaros previa al inicio de la clínica de alergia alimentaria por mariscos, por lo

que no podemos afirmar que la inmunoterapia con ácaros suponga tal como refirieron otros autores<sup>76</sup>, un factor de riesgo de sensibilización a tropomiosina.

Carrillo<sup>52</sup> encuentra que de 6 pacientes alérgicos a lapas, en 4 (66'6%) que habían presentado anafilaxia con la ingestión de lapas, presentaban el antecedente cercano de reacción anafiláctica con inmunoterapia con *dermatophagoides pteronyssinus* 100% que había obligado a su retirada.

Se ha descrito también un aumento de la prevalencia de alergia a caracoles tras inmunoterapia con ácaros, y de la aparición tras la inmunoterapia con ácaros de anticuerpos IgE frente a caracol en pacientes que con anterioridad no los presentaban y que no ingerían caracoles habitualmente y que no presentaban reacción alérgica a ellos<sup>70,74,76</sup> En nuestra muestra encontramos que de los 24 pacientes que mostraban sensibilización cutánea a caracol, sólo 4 (16'6%), habían recibido inmunoterapia con ácaros previa al estudio, pero sólo un paciente de la muestra presentaba reactividad clínica y no había recibido inmunoterapia.

### **7.11.-Prevalencia de las diferentes especies de marisco implicadas**

Los mariscos más frecuentemente implicados son los crustáceos y dentro de este *phylum*, las gambas y el langostino, en la misma proporción (69'4%). Estos datos son semejantes a los referidos por Castillo<sup>17</sup>, el cual encuentra que la gamba (68'7%) es el primer marisco causante de alergia en su comunidad. Hay que destacar, en nuestro estudio, la existencia de alergia al percebe en el 42'35% de los casos, no referida en otras series como la de Castillo<sup>17</sup>, el cual sí refleja otra especie de marisco como es la lapa que nosotros no encontramos en nuestra población. Esta diferente implicación de especies está de acuerdo con el concepto de que la prevalencia a un determinado alimento dentro de una comunidad depende de la magnitud de su consumo.

En cuanto a moluscos, encontramos que el pulpo es el principal causante de las reacciones alérgicas (30'26%), seguido por el calamar(23'68%). Castillo<sup>17</sup> también refiere a los cefalópodos como los moluscos más frecuentemente implicados, siendo en este caso el primero el calamar(50%), y encuentra un 10% de pacientes alérgicos a lapas.

Al igual que en España, en EE.UU. los crustáceos son los mariscos causales más frecuentes<sup>21,22,127,128</sup>. Sin embargo, en cuanto a los moluscos, los bivalvos son los implicados con mayor frecuencia en las reacciones alérgicas. Sicherer<sup>22</sup> comunica alergia a crustáceos en el 76'5% y de éstos, en primer lugar la gamba, seguido por cangrejo y en tercer lugar la langosta. De los moluscos (22%) en primer lugar la almeja, seguido de la ostra y a continuación los mejillones.

En Asia, los crustáceos son de nuevo el marisco causal más frecuente, en una proporción semejante a la referida en nuestro estudio. Sin embargo, las especies de moluscos implicadas con los gasterópodos en primer lugar, son muy distintas a las referidas por nosotros, ya que los gasterópodos son casi inexistentes, y son los cefalópodos y bivalvos los más frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas. Wu<sup>24</sup> encuentra en una serie de 84 pacientes alérgicos al marisco, que los crustáceos son los mariscos más frecuentes y entre éstos, la gamba (51'2%), y el cangrejo (44%); entre los moluscos los más frecuentes son los gasterópodos, y entre éstos, la lapa (7'2%), y la oreja de mar (6%).

En Sudáfrica, de nuevo los datos son similares a los nuestros en cuanto a los crustáceos y diferentes en cuanto a las especies de moluscos. Lopata<sup>23</sup> encuentra en una serie de 105 pacientes, que los crustáceos son los mariscos más frecuentes como causantes de reacciones alérgicas y de éstos la gamba (47%) la especie más frecuente, seguida por la langosta (44%). Entre los moluscos los gasterópodos fueron los principales agentes con las orejas de mar (35%) en primer lugar y a continuación los mejillones (33%).

### 7.12.-Reactividad clínica entre diferentes mariscos

En nuestro estudio, al analizar las asociaciones de los diferentes grupos de mariscos causantes de reacción en un mismo paciente, encontramos que la probabilidad de ser alérgico a moluscos bivalvos es mayor cuando se es alérgico a crustáceos (OR=1'45). Y la probabilidad se incrementa en los pacientes que alérgicos a un molusco cefalópodo (OR=8'3,  $p<0'001$ ). La probabilidad de ser alérgico a una especie de crustáceo cuando se es alérgico a otro crustáceo es muy elevado (OR entre 15'8 y 52'5). Por tanto al igual que otros autores y que Wu<sup>24</sup>, encontramos que la reactividad entre crustáceos y moluscos es común, pero es más frecuente entre el mismo *phylum*. Sin embargo, esta reactividad disminuye cuando uno de los crustáceos a los que se es alérgico es el percebe (OR entre 2 y 3'1). Esta diferencia puede ser consecuencia de que el percebe dentro de la clasificación taxonómica pertenece a la clase *Cirripedia*, diferente al resto de los crustáceos que pertenecen a los *Malacostraca*.

Otros autores están también de acuerdo en la existencia de una comunidad antigénica entre los crustáceos que clínicamente se expresa por una frecuente reactividad cruzada entre las distintas especies, siendo los resultados para el *phylum* de los moluscos más variable y menor entre ambos *phylum*. Los diversos autores señalan datos tan diferentes como los que se muestran a continuación:

Castillo<sup>16</sup>, en una muestra poblacional de 48 pacientes alérgicos a mariscos de la isla de Gran Canaria, encuentra que todos los pacientes con alergia a un marisco presentaban alergia a alguna otra especie de marisco, excepto 5 pacientes con alergia a lapas, los cuales toleraban el resto de las especies. La asociación más frecuente fue la de gamba, calamar, langosta y cangrejo, en el 37'5% de los pacientes. Asimismo, en otro trabajo Castillo<sup>17</sup> encuentra asociaciones significativas entre moluscos, y entre cefalópodos y bivalvos, aunque no entre moluscos y crustáceos.

Lopata<sup>23</sup> en una serie de 131 pacientes alérgicos a alimentos marinos observa que al realizarles determinación de IgE específica por Rast el 53%

eran alérgicos exclusivamente a un tipo, el 36% a dos tipos diferentes y el 11% a tres. El 42% de los pacientes con IgE específica sérica para crustáceos presentaban positividad para todas las especies de crustáceos, siendo sin embargo en el caso del grupo de moluscos del 13% de concurrencia. Estos datos apoyan la creencia de que los crustáceos presentan una mayor comunidad antigénica que los moluscos, quizás porque en las tres clases diferentes de moluscos: gasteropoda, bivalva y cephalopoda existan alérgenos específicos de especie, aunque el autor demuestra también la existencia de una reactividad cruzada mediante estudios de inhibición del Rast entre moluscos y crustáceos, al igual que otros autores como Lehrer<sup>37</sup>, Leung<sup>35</sup> y Daul<sup>21</sup>.

Sicherer<sup>22</sup> refiere que el 38% de los alérgicos a crustáceos reaccionan a más de un tipo de crustáceo, el 49% de los alérgicos a un molusco reaccionan frente a otros moluscos, y que el 14% de los alérgicos a crustáceos reaccionan también a moluscos.

Dice Reese<sup>75</sup> que la reactividad cruzada demostrada in vitro entre los crustáceos tiene su correspondencia clínica, y que el 50% de los alérgicos a crustáceos son alérgicos a moluscos<sup>37</sup>.

## **9.-BIBLIOGRAFIA**

## **Bibliografía**

- 1 Villoch J Guía de los mariscos de los mercados de Galicia Casa de las Ciencias A Coruña: Ayuntamiento de A Coruña; 1991.p.7-151
- 2 Jeebhay MF, Robins TG, Lherer SB, Lopata AL. Occupational seafood allergy: a review Occup Environ Med 2001; 58: 553-562.
- 3 Wild LG, Lehrer SB Fish and shellfish allergy Current Allergy Asthma Rep 2005; 5:74-79.
- 4 Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. Secretaría General de Pesca Marítima. La pesca en España [Internet] José Ortega y Gasset nº 57,28006 Madrid (fecha de consulta 27/7/2005) Disponible en: <http://www.mapya.es/pesca/pags/triptico/español.pdf>.
- 5 Hickman, Roberts, Larson Principios integrales de Zoología, Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1997.p. 199-430
- 6 Sidenius KE, Hallas TE, Poulsen LK, Mosbech H Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates Allergy 2001; 56:723-733.
- 7 Pérez-Santos C Alergia a invertebrados. En: Alergia a animales Barcelona: Iatros Edicions; 1995.p. 97-306.
- 8 Panzani RC, Ariano B Arthropods and invertebrates allergy (with the exception of mites): the concept of panallergy Allergy 2001; 56: suppl. 69:1-22.
- 9 Sampson HA Adverse reactions to foods En: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER.editors: Middleton's Allergy Principles and Practice, 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003.p.1619-1643.
- 10 Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos, Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. En: Sociedad Española de Alergia e Inmunología

Clínica Alergia a alimentos Badalona: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas;.2004.p.22-23.

11 Taylor SL, Hefle SL Foods as allergens In Brostoff J, Challacombe SJ editors: Food allergy and intolerance, 2ª ed. London: Saunders Elsevier Science Limited; 2002.p. 403-412.

12 Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona A population study of food intolerance R Lancet 1994;343:1127-1130

13 Zuberbier T, Edebharter G, Word M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr C, Bergmann KE, Niggemann B Prevalence of adverse reactions to food in Germany-a population study Allergy 2004;59: 338-345.

14 Kanny G., Moneret-Vautrin D.A., Flabee J., Beaudouin E., Morisset M., Thevenin F., Population study of food allergy in France J, Allergy Clin Immunol 2001;108:133-140.

15 Alergológica 92. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: SEAIC, Alergia e Inmunología Abelló; 1993 .p.177.

16 Castillo R, Delgado J., Quiralte J., Blanco C., Carrillo T. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects Allergol Immunopathol 1996;24:93-97.

17 Castillo R, Carrillo T, Blanco C, Quiralte J, Cuevas M Shellfish hypersensitivity: clinical and immunological characteristics Allergol Immunopathol 1994; 22:83-87.

18 Reaño M Patología alérgica en un servicio de urgencias. En Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica ed. Experiencia de un año en Sesiones Interhospitalarias curso 1996-97 Madrid: Luzán de Ediciones; 1998;6.p. 75-88.

19 Sampson HA Update on food allergy J Allergy Clin Immunol 2004; 113:805-820.

- 20 Muñoz-Furlog A, Sampson HA, Sicherer SH Prevalence of self-reported seafood allergy in the United States *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:S100.
- 21 Daul CB, Morgan J, Lehrer S. hypersensitivity reactions to crustacean and molluscs *Clinical Reviews in Allergy* 1993;11:201-222.
- 22 Sicherer SH, Muñoz-Furlog A, Sampson HA Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-165.
- 23 Lopata AL, Jeebhay M. Seafood Allergy in South Africa-Studies in the domestic and occupational setting *ACI international* 2001;13:204-210.
- 24 Wu AY, Williams GA Clinical characteristics and pattern of skin test reactivities in shellfish allergy patients in Hong Kong *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25:237-242.
- 25 Lee BJ Park HS Common whelk (*Buccinum undatum*) allergy: identification of IgE-binding components and effects of heating and digestive enzymes *J Korean Med Sci* 2004;19:793-799.
- 26 Miyazawa H, Fukamachi H, Inagaki Y, Reese G, Daul CB, Lehrer SB, Inouye S, Sakaguchi M Identification of the first major allergen of a squid(*Todarodes pacificus*) *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:948-953.
- 27 Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:183-189
- 28 Mattila L, Kilpeläinen M, Terho EO, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K Food hypersensitivity among Finnish university students: association with atopic diseases *Clin Exp Allergy* 2003;33:600-606.
- 29 Pascual C, Crespo JF, Pérez PG, Martín M Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update *European J Clin Nutr* 2000;54:S75-S78.

- 30 Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun M, Thompson RS Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-542.
- 31 Goh DLM, Lau YN, Chew FT, Shek LPC, Lee BW Pattern of food-induced anaphylaxis in children of an Asian community *Allergy* 1999;54:84-86.
- 32 Steensma DP, The kiss of death: a severe allergic reaction to shellfish induced by a good-night kiss *Mayo Clin Proc* 2003;78:221-222.
- 33 Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France *Clin Exp Allergy* 2005; 35:167-172.
- 34 Gaddie J, Legge JS, Friend JAR Reid TMS Pulmonary hypersensitivity in prawn workers *The Lancet* 1980;20/27:1350-1353.
- 35 Leung PSC, CHou W K, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacean and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:954-961.
- 36 Daul CB, Morgan JE, Hughes J, Lehrer SB Provocation-challenge studies in shrimp-sensitive individuals *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1180-1186.
- 37 Lehrer SB, Marjorie L, McCants BA Reactivity of IgE antibodies with crustacean and oyster allergens: Evidence for common antigenic structures *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:133-139.
- 38 Leung PSC, Chen YCH, Mykles DL, Chow WK, Li CHP, Chu KH Molecular identification of the lobster muscle protein tropomyosin as a seafood allergen *Mol Marin Biol Biotechnology* 1998;7:12-20.
- 39 Leung PS, Chen YC, Gershwin ME, Wong SH, Kwan HS, Chu KH Identification and molecular characterization of *Charybdis feriatius*

- tropomyosin the major crab allergen *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:847-852.
- 40 Moreno MC, Alonso E, Sanchez A, Méndez J, Rico A, Garcia G, Bartolomé B Barnacle hypersensitivity *Allergol Immunopathol* 2002; 30:100-103.
- 41 Castillo R, Carrillo T, Blanco C, Quiralte J, Cuevas M  
Hipersensibilidad a cefalópodos: características clínicas y reactividad cruzada con inhalantes *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10:183-188.
- 42 Carrillo T, de Castro R, Cuevas M, Caminero J, Cabrera P Allergy to limpet *Allergy* 1991; 46:515-519.
- 43 Azofra J, Lombardero M Limpet anaphylaxis: cross-reactivity between limpet and house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* *Allergy* 2003; 58:146-149.
- 44 Lopata AL, Zinn C, Potter PC Characteristics of hypersensitivity reactions and identification of a unique 49 kd IgE-binding protein (Hal m 1) in abalone (*Haliotis midae*) *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:642-648.
- 45 Leung PSC, CHu KH cDNA cloning And molecular identification of the major oyster allergen from the Pacific oyster *Crassostrea gigas* *Clin and Exp Allergy* 2001;31:1287-1294.
- 46 Ishikawa M, Ishida M, Shimakura K, Nagashima Y, Shiomi K Purification and IgE-binding epitopes of a major allergen in the gastropod *Turbo cornutus* *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998;62:1337-1343.
- 47 Desjardins A, Malo JL, L'Archevêque J, Cartier A, McCants M, Lehrer S Occupational IgE mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:608-617.

- 48 Nettis E, Pannofino A, Dambra P y col IgE-mediated Urticaria/Angioedema Ingestion of Mussels *Acta Derm Venerol* 2001; 81:62.
- 49 Moneret-Vautrin DA, Morisset M Adult food allergy *Cur Allergy Asthma Rep* 2005; 5:80-85.
- 50 Maat-Bleeker F, Akkerdaas JH, van Ree R, y colab. Vineyard snail allergy possibly induced by sensitization to house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) *Allergy* 1995;50:438-440
- 51 Kutting B, Brehler R Das Milben-Krustazeen-Mollusken-Syndrom *Hautarzt* 2001;52: 708-711.
- 52 Carrillo T, Rodríguez de Castro F, Blanco C, Castillo R, Barrera E, Cuevas M Anafilaxia por la ingestión de un molusco común en las Islas Canarias: lapas *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1993; 8: 133-138.
- 53 Musmand JJ, Daul CB, Lehrer SB Crustacean allergy *Clin Exp Allergy* 1993;23: 722-732.
- 54 Waring NP, Daul MD, deShazo RD, McCants ML, Lehrer SB Hypersensitivity reactions to ingested crustacean: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-sensitive individuals *J Allergy Clin Immunol* 1985;76: 440-445.
- 55 Thursday K, Samson R, Chen FH, Miura K, Odajima Y, Likura Y, et al. IgE binding to raw and boiled shrimp proteins in atopic and nonatopic patients with adverse reactions to shrimp *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:225-232.
- 56 Lezaun Alfonso A Anafilaxia por ejercicio físico tras la ingestión de langostinos en Senén C, Colás C. *Patologías alérgicas excepcionales* , Madrid: Grupo Luzán; 1999.p.19-32.
- 57 Caffarelli C, Perroni F, Terzi V Exercise-induced anaphylaxis related to cuttlefish intake *Eur J Pediatr*1996; 155:1025-1026.
- 58 Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:433-434.

- 59 Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis *Br J Dermatol* 2001;145:336-339.
- 60 Subba Rao PV, Rajagopal D, Ganesh KA B- and T-cell epitopes of tropomyosin, the major shrimp allergen *Allergy* 1998;53:44-47.
- 61 Yu CJ, Lin YF, Chiang BL Chow LP. Proteomics and immunological analysis of a novel shrimp allergen, Pen m 2 *J Immunol* 2003; 170:445-453.
- 62 Lehrer SB, Ibañez MD, McCants MD, Daul CB, Morgan JE Characterization of water-soluble shrimp allergens released during boiling *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:1005-1013.
- 63 Nagpal s, Rajappa L, Metcalfe DD, Subba Rao PV Isolation and characterization of heat-stable allergens from shrimp (*Penaeus indicus*) *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:26-36.
- 64 Daul CB, Slattery M, Reese G, Lehrer SB Identification of the Major Brown Shrimp (*Penaeus aztecus*) Allergen as the muscle protein tropomyosin *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:49-55.
- 65 Shanti KN, Martin B, Nagpal S, Metcalfe DD, Subba Rao PV Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes *Journal Immunol* 1993;151:5354-5363.
- 66 Lin RY, Shen HD, Han SH. Identification and characterization of a 30 kd major allergen from *Parapenaeus fissurus* *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:837-845.
- 67 Morgan JE, O'Neil CE, Daul CB, Lehrer SB Species-specific shrimp allergens Rast and Rast-inhibition studies *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:1112-1117.

- 68 Reese G, Jeoung BJ, Daul C, Lehrer S Characterization of recombinant Shrimp Allergen Pena 1(tropomyosin) *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:240-242.
- 69 Bohle B, Swoboda I, Spitzauer S, Breiteneder H y col. Food antigens: structure and function En: Metcalffe DD, Sampson H.A., Simon RA, editors: *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 3ª ed Boston: Blackwell Science; 2003.p. 38-50.
- 70 Vuitton DA, Rancé F, Paquin ML, Adessi B, Vigan M, Gomot A, Dutau G Cross-reactivity between terrestrial snails (*Helix* species) and House-dust mite (*Dermatophagoydes pteronyssinus*) I *In vivo* study *Allergy* 1998;53:144-150.
- 71 Guilloux L, Vuitton DA, Delbourg M, Lagier A, Adessi B, Marchand CR, Ville G Cross-reactivity between terrestrial snails (*Helix* species) and hose-dust-mite (*Dermatophagoydes pteronyssinus*) II *In vitro* study *Allergy* 1998;53:151-158.
- 72 Server MT, Monreal P, Soler JM, Amat P, Valero A, Malet A, et al. Sensibilización a caracol de tierra en cuatro pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*; 10:273-277.
- 73 Mistrello G, Falagiani P, Riva G, Gentili M, Antonicelli L cross-reactions between shellfish and house dust mite *Allergy* 1992;47:287.
- 74 van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Pajno GB, Barberio G, Corbetta L, et al. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity *Allergy* 1996;51:387-393.
- 75 Reese G, Lehrer SB Food allergen cross-reactivity and clinical significance *Annals Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:431-433.
- 76 Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F Possible induction of food allergy during mite immunotherapy *Allergy* 1996;51: 108-113.

- 77 Meglio P, Plantamura M, Arabito E, Falagiani P, Torre A, Rossi P Does SIT Der p protect from snail sensitization? *Allergy* 2002;57:868-869.
- 78 Carrillo T, Castillo R, Caminero J, Cuevas M, Rodriguez JC, Acosta O, Rodriguez F Squid hypersensitivity: a clinical and immunologic study *Annals Allergy* 1992; 68:483-487.
- 79 Crespo J, Pascual C, Helm R, Sanchez S, Ojeda I, Romualdo L, et al Cross-reactivity of IgE-binding components between boiled Atlantic shrimp and German cockroach *Allergy* 1995;50:918-924.
- 80 Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews *Clin Exp Allergy* 2003;33:956-961.
- 81 Didier A, Goyeau E, Carme S, Panaye JP, Gayraud J, Cabrera J et al. Hypersensitivity to snail allergens in patients with allergic respiratory symptoms to house-dust mite *Allergy* 1995; 26:OC-162.
- 82 Sicherer S H Clinical implications of cross-reactive food allergens *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-890.
- 83 Stewart GA, Robinson C Allergen structure and function En: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER editors. Middleton's Allergy Principles and Practice, 6th ed. Philadelphia Mosby; 2003.p.601-603.
- 84 Leung PSC, Chen YC, Chu KH Seafood allergy: tropomyosin and beyond *Microbiol Immunol Infect* 1999; 32:143-154.
- 85 Martinez A, Martinez J, Palacios R, Panzani R Importance of tropomyosin in the allergy to household arthropods. Cross-reactivity with other invertebrate extracts *Allergol Immunopathol* 1997; 25:118-126.
- 86 Pascual C, Crespo JF, San Martin S, Ornia N, Ortega N, Caballero T, Muñoz-Pereira M, Martin M Cross-reactivity between IgE-

binding proteins from Anisakis, German cockroach, and chironomids  
Allergy 1997;52:514-520.

87 Nomenclature and index of allergen sequences. Allergen. TXT  
[Internet] Swiss Institute of Bioinformatics; Geneva, Switzerland  
(acceso 19/7/2005) Disponible en: [http://www.expasy.ch/cgi-  
bin/lists?allergen.txt](http://www.expasy.ch/cgi-bin/lists?allergen.txt).

88 Binder M, Mahler V, Hyek B y col. Molecular and Immunological  
Characterization of arginine kinase from the Indian meal moth, *Plodia  
interpunctella*, a novel cross-reactive invertebrate pan-allergen The  
Journal of Immunol 2001; 167:5470-5477.

89 Metcalfe DD Food allergy in adults En: Metcalffe DD, Sampson  
H.A., Simon RA, editors: Food allergy: adverse reactions to foods and  
food additives. 3ª ed Boston: Blackwell Science; 2003.p. 136-143.

90 Rico A, López I Estudio descriptivo clínico de los pacientes  
diagnosticados de alergia alimentaria por mariscos Rev Port  
Inmunoalergol 1998, 6:129-131.

91 Lopata AL, Potter PC. Allergy and other adverse reactions to  
seafood ACI international 2000; 12:271-281.

92 Laffond E Reacciones alérgicas por moluscos y crustáceos  
Allergol Immunopathol 1996; 24:36-44.

93 Bindslev-Jensen C, Oesterballe M Food-induced urticaria and  
angioedema En: Metcalffe DD, Sampson H.A., Simon RA. Food allergy:  
adverse reactions to foods and food additives, 3ª ed Boston: Blackwell  
Science; 2003.p.160-168.

94 Conde-Salazar L Dermatitis de contacto de origen proteínico En  
Conde-Salazar L, Ancona-Alayón A. Dermatología profesional, Madrid:  
Grupo Aula Médica; 2004.p.225-231.

95 Goetz DW, Whisman BA Occupational asthma in a seafood  
restaurant worker: cross-reactivity of shrimp and scallops Ann Allergy  
Asthma Immunol 2000; 85:461-466.

- 96 Oehling A, Garcia Blanca, Santos F, Córdoba H, Diéguez I, Fernández M, Sanz ML Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma *J invest Allergol Clin Immunol* 1992;2:78-83.
- 97 O'Neil CE, Lehrer SB Occupational reactions to food allergens En: Metcalffe DD, Sampson H.A., Simon RA Food allergy: adverse reactions to foods and food additives, Boston: Blackwell Science; 1997.p.311-335.
- 98 Malo JL, Cartier A. Occupational reactions in the seafood industry *Clin Rev Allergy* 1993; 11:223-240.
- 99 James JM The respiratory tract and food hypersensitivity En: Metcalffe DD, Sampson H.A., Simon RA, eds: Food allergy: adverse reactions to foods and food additives Boston: Blackwell Science; 2003.p. 183-191.
- 100 Chegini S, Metcalfe DD Seafood toxins En: Metcalffe DD, Sampson H.A., Simon RA, editors: Food allergy: adverse reactions to foods and food additives, Blackwell Science Boston; 2003.p.487-510
- 101 Yocum MW, Khan DA Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey *Mayo Clin Proc* 1994; 69:16-23.
- 102 Yunginger JW, Sweeney K, Sturner W, Giannandrea L, Teigland JD, Bray M, Benson P et al Fatal food-induced anaphylaxis *JAMA* 1988;260:1450-1452.
- 103 Rodríguez J, Crespo JF, Fernández S, López-Rubio A, Daroca P, Vives R The spectrum of adverse reactions to food in Adulthood *J Allergy Clin Immunol* 2000;105[Pt 2]:432.
- 104 Malo JL, Chrétien P, McCants M, Lehrer S Detection of snow-crab antigens by air sampling of a snow-crab production plant *Clin Exp Allergy* 1997;27:75-78.

- 105 Weytjens K, Cartier A, Malo JL, Chrétien P, Essiembre F, Lehrer S, Swansom M Aerosolized snow-crab allergens in a processing facility *Allergy* 1999;54:892-893.
- 106 Cartier A, Malo JL, Ghezze H, McCants M, Lehrer SB IgE sensitization in snow crab-processing workers *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:344-348.
- 107 Gimenez Camarasa JM Urticaria por contacto En: Giménez Camarasa ed. *Dermatitis de Contacto* Madrid: Grupo Aula Médica; 1999.p.31-37.
- 108 Malo JL, Cartier A, Ghezze H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing *Am Rev Respir Dis* 1988;138:807-812.
- 109 Malo JL, Ghezze H, D'Aquino C, et al Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:937-44.
- 110 Iris Ale S, Maibach HI. Occupational contact urticaria. in *Handbook of Occupational Dermatology* Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach H I. ed.2000.p.200-216.
- 111 Halkier-Sorensen L, Occupational skin disease *Contact Dermatitis* 1996; 35:46-120.
- 112 Janssens V, Morren M, Dooms-Goosens A, Degreeef H Protein contact dermatitis: myth or reality? *Br J Dermatol* 1995; 132:1-6.
- 113 Fisher AA Allergic contact urticaria of the hands due to seafood in food handlers *Cutis* 1988; 42:388-389.
- 114 Gimenez Camarasa JM *Dermatitis de contacto por alimentos* En: *Dermatitis de Contacto* Giménez Camarasa. Madrid.Barcelona: Grupo Aula Médica; 1999.p.323-331.

- 115 Nagano T, Kanao K, Sugai T Allergic contact urticaria caused by raw prawns and shrimps: three cases *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:489-493.
- 116 Aresery M, Lehrer SB. Occupational reactions to foods *Current Allergy Asthma Rep* 2002; 2:78-86.
- 117 Lehrer SB, Helbling A, Daul CB Seafood allergy: prevalence and treatment *J Food Safety* 1992;13:61-76
- 118 Crespo JF, Pascual C., García M. C., Sánchez S., Martín M. Relación entre el grado de sensibilización IgE específica a alérgenos alimentarios y la aparición de manifestaciones clínicas *Allergol Immunopathol* 1994;22: 269-274.
- 119 Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of Publisher data in the literature *Allergy* 2002;57:741-746.
- 120 Kimura S, Takagi Y, Gomi K IgE response to anisakis compared to seafood *Allergy* 1999; 54:1225-1226.
- 121 Rhim GS, McMorris MS School readiness for children with food allergies *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:172-176.
- 122 Hamilton GR Laboratory tests for allergic and Immunodeficiency Diseases En: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003.p.618-622.
- 123 Malling HJ Methods of skin testing. En: Dreborg S, Frew A. *Allergen standardisation and skin tests. Position paper.* *Allergy* 1993; 48:55-56.
- 124 Sicherer SH In vivo diagnosis: skin testing and challenge procedures En Metcalffe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food allergy: adverse reactions o foods and food additives*, 3ª ed Boston: Blakwell Science; 2003.p.104-11.

125 Dirham SR, Church MK, Principios del diagnóstico de las enfermedades alérgicas. En: Holgate ST, Church MK, Lichtensein L eds. Alergia. 1ª Edición en español Madrid: Ediciones Harcourt SA; 2002.p.3-4.

126 Jansen JJN, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BPM, Ockhuizen T Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population J Allergy Clin Immunol 1994; 93:446-456.

127 Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients I Correlation of demographic, laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenge J allergy Clin Immunol 1985,75:348-55.

128 Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients II A detailed analysis of reaction patterns during oral food challenge J allergy Clin Immunol 1985,75:356-63.

129 Daul CB, Morgan JE, Waring NP, McCants M, Hughes J, Lehrer S immunologic evaluation of shrimp-allergic individuals J Allergy Clin Immunol 1987;80:716-722.

130 Burks AW, Sampson HA Anaphylaxis and food allergy En Metcalffe DD, Sampson H.A., Simon RA Food allergy: adverse reactions to foods and food additives, Boston: Blackwell Science;2003 .p. 192-205.

131 Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U and col Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and clinical Immunology. Allergy 2004; 59:690-697.

132 Yi FC, Cheong N, Shek CL, et al Identification of shared and unique immunoglobulin E epitopes of the highly conserved

- tropomyosins in *Blomia tropicalis* and *dermatophagoides pteronyssinus* Clin Exp Allergy 2002;32:1203-1210.
- 133 Sastre J, Ibañez MD, Lombardero M, Laso MT, Lehrer S, Allergy to cockroaches in patients with asthma and rhinitis in an urban area (Madrid) Allergy 1996;51:582-586.
- 134 Pérez-Santos C Alergia a invertebrados. En: Alergia a animales Barcelona: Iatros Edicions; 1995.p. 113.
- 135 Pascual C, Crespo JF, San-Martín MS, y col Sensitization to anisakis simplex in patients allergic to arthropods Allergy 1996; 51: WS076, 29.
- 136 Asturias JA, Eraso E, Moneo I, Martínez A Is tropomyosin an allergen in *Anisakis*? Allergy 2000; 55:898-899.
- 137 Freye H b, Esch RE, Litwin CM, Sorkin L Anaphylaxis after ingestion and inhalation of *Tenebrio Molitor* and *Zophobas Morio* Allergy Asthma Proc 1997;4:40-44.
- 138 Sensibilización a *Anisakis simplex*: prevalencia en una consulta de alergia hospitalaria de Madrid López Saez MP, Zubeldia JM, Matheu V, Gracia MT, de Barrio M, Tornero P, Herrero T, Rubio , Baeza ML Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1999;14:23-29
- 139 Martínez F, Valiñas B, Lorenzo S, Iglesias R, Figueiras A García R Anisakióse e alerxia. Un estudio seroepidemiolóxico na Comunidade Autónoma Galega Documentos Técnicos de Saúde Pública, Serie B, nº24. Ed. Consellería de Sanidade e Servizos Sociais (Xunta de Galicia); 2000.p.28.

## **8.-CONCLUSIONES**

### CONCLUSIONES

1. La prevalencia de sensibilización alérgica al marisco en el Área Sanitaria de A Coruña, en la muestra estudiada, fue de un 0.9 %.
2. La sensibilización alérgica al marisco, se inicia principalmente en la segunda década de la vida y afecta igualmente a ambos sexos. Son pacientes con antecedentes personales de atopia por sensibilización a los ácaros y cucarachas, y que clínicamente se expresa con síntomas respiratorios, no presentando otras alergias alimentarias ni antecedentes familiares de sensibilización alérgica al marisco.
3. En nuestra casuística, un 62% de las alergias a marisco correspondieron a crustáceos, un 3'4% a moluscos, siendo el 34'4% alérgico a ambos géneros.
4. Las manifestaciones clínicas fueron de intensidad moderada o grave en la mayoría de los casos, con afectación de más de un órgano. La mayoría de los pacientes en el momento de la consulta habían presentado múltiples reacciones adversas con el marisco. Los síntomas más frecuentes fueron los cutáneos seguidos de los respiratorios, y en más de la mitad de los casos de tipo asmático. La vía de exposición fue variada, pues más de la mitad de los pacientes refirieron síntomas con el contacto y la inhalación del marisco cocido. El síntoma más frecuente fue el síndrome de alergia oral que se presentó de forma significativa asociado a menor edad. Casi todos los pacientes que presentaron asma con el marisco tenían antecedentes de asma por aeroalérgenos.
5. Hubo concordancia entre la historia clínica y el resultado de las pruebas cutáneas, sobretodo para crustáceos (95'3%). Los niveles de IgE

específicas mostraron una buena correlación con la intensidad de los síntomas graves (84'5%).

6. Las especies de marisco implicadas más frecuentemente en las reacciones alérgicas entre los crustáceos fueron la gamba y el langostino (69'4%). Hay que destacar la alta frecuencia de sensibilización alérgica al percebe (42'3%), pues es una especie prácticamente ausente en otras series publicadas, lo que puede estar en relación con la magnitud de su consumo, quizás por esta misma razón el pulpo fue la especie de molusco prevalente en la muestra. Se encontró un riesgo significativo de reactividad cruzada entre especies del mismo phylum(70-90%). Dentro del phylum de los crustáceos, la probabilidad de reactividad cruzada disminuye si el alérgeno causal es el percebe.
7. La quinta parte de los pacientes con sensibilización alérgica al marisco lo ingieren repetidamente en dosis clínicamente subumbrales sin que esto aumente la intensidad de la sensibilización desde el punto de vista clínico.
8. La relación de la alergia al marisco con la sensibilización a ácaros y cucarachas sugiere la conveniencia de incluir de forma rutinaria en la consulta de alergia el extracto de cucaracha junto a los ácaros en las pruebas cutáneas.
9. No hemos encontrado, en este estudio, la posible influencia de la inmunoterapia previa con ácaros, en la aparición de la sensibilización alérgica al marisco.

## **10.- ANEXOS**

## 10.-ANEXOS

### 10.1.-Plantilla para la recogida de los datos.

Nº Hª  
TFNO.  
NOMBRE  
1 APELLIDO  
2 APELLIDO  
EDAD  
SEXO: 1 V, 2 M  
ATOPICO: 1 SI, 2 NO  
AF DE ALERGIA A MARISCO: 1 SI, 2 NO  
EDAD DE LOS PRIMEROS SINTOMAS  
REACCION CON: CRUSTACEOS: 1 SI, 2 NO  
Percebe  nécora/centollo  gamba  langosta/ino   
CEFALOPODOS: 1 SI, 2 NO  
MOLUSCOS: 1 SI, 2 NO  
OTROS ALIMENTOS: 1 SI, 2 NO  
NUMERO DE REACCIONES: 1, >2  
LATENCIA DE LOS SINTOMAS:  
TOLERANCIA DE OTROS MARISCOS: 1 SI, 2 NO,  
3 NUNCA LOS VOLVIO A PROBAR  
TOLERANCIA DE CRUSTACEOS CULPABLES: 1 SI, 2 NO  
TOLERANCIA DE OTROS CRUSTACEOS: 1 SI, 2 NO, 3 NUNCA  
LOS VOLVIO A PROBAR  
SINDROME DE ALERGIA ORAL: 1 SI, 2 NO  
URTICARIA LOCAL: 1 SI, 2 NO  
URTICARIA GENERAL: 1 SI, 2 NO  
ANGIOEDEMA LOCAL: 1 SI, 2 NO  
ANGIOEDEMA GENERAL: 1 SI, 2 NO  
RINITIS: 1 SI, 2 NO  
CONJUNTIVITIS: 1 SI, 2 NO  
ASMA: 1 SI, 2 NO  
MOLESTIAS FARINGEAS: TRAGAR, RESPIRAR.... : 1 SI, 2 NO  
GASTROINTESTINALES: VOMITOS, DIARREA, ABDOMINALGIAS:  
1 SI, 2 NO  
ANAFILAXIA: (AFECTACIÓN DE AL MENOS 2 ORGANOS) : 1 SI, 2  
NO  
SINTOMAS CON LA INHALACION DE LOS VAPORES: 1 SI, 2 NO  
SINTOMAS AL CONTACTO CON LAS MANOS: 1 SI, 2 NO  
PRICK GAMBA : 1 SI, 2 NO  
CANGREJO: 1 SI, 2 NO  
LANGOSTA: 1 SI, 2 NO  
PERCEBE: 1 SI, 2 NO  
PULPO: 1 SI, 2 NO  
CALAMAR: 1 SI, 2 NO  
CARACOL DE TIERRA: 1 SI, 2 NO  
MEJILLON: 1 SI, 2 NO  
ALMEJA: 1 SI, 2 NO  
ANISAKIS: 1 SI, 2 NO  
PESCADO BLANCO: 1 SI, 2 NO  
PESCADO AZUL: 1 SI, 2 NO  
ACAROS MAYORES: 1 SI, 2 NO  
ACAROS MENORES: 1 SI, 2 NO  
BLATELLAS: 1 SI, 2 NO  
MOSQUITO: 1 SI, 2 NO  
CLINICA CON AEROALERGENOS: : 1 SI, 2 NO  
RINITIS: 1 SI, 2 NO  
CONJUNTIVITIS: 1 SI, 2 NO  
ASMA: 1 SI, 2 NO  
DERMATITIS ATOPICA: 1 SI, 2 NO  
INMUNOTERAPIA : 1 SI, 2 NO  
INMUNOTERAPIA PREVIA A LA ALERGIA A MARISCOS: 1 SI, 2  
NO  
DURACION DE LA INMUNOTERAPIA  
REACCION CON PICADURA DE INSECTOS: LOCAL: 1 SI, 2 NO,  
GENERAL: 1 SI, 2 NO  
REACCION CON PICADURA DE HIMENOPTEROS: 1 SI,  
2 NO (LOCAL); 1 SI, 2 NO (SISTEMICA); NUNCA PICADURAS DE  
HIMENOPTEROS: 3  
IgE TOTAL  
IgE GAMBA  
IgE CANGREJO  
IgE LANGOSTA  
IgE PERCEBE  
IgE PULPO  
IgE CALAMAR  
IgE CARACOL TIERRA  
IgE ALMEJA  
IgE MEJILLON  
IgE PESCADO  
IgE ANISAKIS  
IgE ACAROS MAYORES  
IgE ACAROS MENORES  
IgE CUCARACHA  
IgE MOSQUITO  
IgE HIMENOPTERO

10.2.-Plantilla para la recogida de los resultados de las pruebas cutáneas con aeroalérgenos.

1. Dermat Pt.	2. Dermat. Farin	3. Lepid. Destruct
4. Tyrophagos P.	5. Acarus Siro	6. Pólenes árboles 1
7. Pólenes árboles 2	8. Pólenes gramíneas	9. Pólenes de malezas 1
10. Pólenes de malezas 2	11. Aspergillus F.	12. Penicillium N.
13. Mucor M.	14. Cladosporium H.	15. Alternaria A.
16. Blatella germánica	17. Blatta orientalis	18. Periplaneta americana
19. Aedes comunis	20. Culex pipiens	21. Control negativo
22. Histamina		

10.3.-Plantilla para la recogida de los resultados de las pruebas cutáneas con alimentos.

1. Langosta	2. Carabinero	3. Buey mar
4. Quisquilla	5. Gamba	6. Centollo
7. Cigala	8. Nécora	9. Langostino
10. Percebe	11. Almeja	12. Mejillón
13. Pulpo	14. Calamar	15. Caracol
16. Pescado blanco	17. Pescado azul	18. Anisakis s.
19. SS	20. histamina	21.

10.4.-Plantilla para la recogida del consentimiento informado:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE ALERGIA A ALIMENTOS

El estudio de la alergia a alimentos consiste en la realización de una serie de pruebas que incluyen desde los test cutáneos, hasta las pruebas de provocación o tolerancia oral, además de los estudios de laboratorio que se precisen. Las **pruebas cutáneas** se realizan aplicando sobre la piel una pequeña cantidad del alimento en extracto o en fresco y pinchando la piel con una lanceta a continuación. En la mayoría de las ocasiones, las **pruebas de provocación oral o tolerancia** con alimentos son necesarias para confirmar o descartar un diagnóstico de alergia a alimentos. Se realizan administrando por vía oral, cantidades progresivamente crecientes del alimento hasta llegar a una cantidad normal para la edad del paciente. Estas pruebas no están exentas de riesgo. La provocación puede ser **negativa**, con buena tolerancia del alimento, lo que significa que usted puede tomarlo, o **positiva**, produciendo una reacción alérgica de menor, igual o mayor intensidad que la que motivó la consulta (urticaria, angioedema, vómitos, diarrea, rinitis, asma, anafilaxia). Las pruebas serán realizadas por personal sanitario especializado.

NOMBRE DEL PACIENTE:.....

DNI.....

DIRECCION.....

FECHA.....

DECLARO QUE:

He comprendido la naturaleza y propósitos de las pruebas a alimentos.  
Me han sido explicados los posible beneficios y riesgos del procedimiento mencionado. Estoy satisfecho de la información recibida. He podido realizar todas las preguntas deseadas y he tenido la oportunidad de aclarar dudas.  
En consecuencia, libre y voluntariamente autorizo a que me sean realizadas las pruebas necesarias para llegar a un diagnóstico cierto de alergia o no a los alimentos.

Este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento.  
Para que conste firmo el presente documento después de haberlo leído.

FIRMA DEL PACIENTE

FIRMA DEL MEDICO

**CONSENTIMIENTO SUBROGADO**

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para otorgar consentimiento, ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia.

NOMBRE.....

DNI.....

DIRECCION.....

En calidad de..... Autorizo la realización del procedimiento mencionado.

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL