

ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE
CASTILLA Y LEÓN

PANALERGENOS EN EL ÁMBITO DE LA SALUD PÚBLICA

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
DR. D. SANTIAGO DE CASTRO ALFAGEME

Leído en el solemne acto de su recepción pública como
Académico Correspondiente, celebrado el día 18 de enero de 2017



LEÓN, 2017

PANALERGENOS EN EL ÁMBITO DE LA SALUD PÚBLICA

**DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
DR. D. SANTIAGO DE CASTRO ALFAGEME**

ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE
CASTILLA Y LEÓN

**PANALERGENOS EN EL ÁMBITO
DE LA SALUD PÚBLICA**

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
DR. D. SANTIAGO DE CASTRO ALFAGEME

Leído en el solemne acto de su recepción pública como
Académico Correspondiente, celebrado el día 18 de enero de 2017

LEÓN, 2017

© Universidad de León
Secretariado de Publicaciones

© Santiago de Castro Alfageme

ISBN: 978-84-9773-854-5

Depósito Legal: LE-449-2016

Impreso: Cudipal Gestión Gráfica

Impreso en España / Printed in Spain

León, 2017

INDICE

AGRADECIMIENTOS	9
JUSTIFICACIÓN	10
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ¿QUÉ ES LA ALERGIA?	13
3. LA POLINOSIS	21
4. LA ALERGIA A ALIMENTOS	31
5. IMPORTANCIA DE LA ALERGIA	40
6. CONCEPTO DE ALERGENO	44
7. CONCEPTO DE PANALÉRGENO	50
7.1. Concepto de Panalérgeno	50
7.2. Familias de Panalérgenos.....	51
8. DEFINICIÓN DE SALUD PÚBLICA	
8.1. Concepto de Salud	58
8.2. Concepto de Salud Pública	62
9. AEROBIOLOGÍA	68
9.1. Definición de Aerobiología	68
9.2. Aplicaciones de la Aerobiología.....	68
9.3. Procesos aerobiológicos.....	69
9.4. Factores meteorológicos y contaminantes atmosféricos que influyen en los procesos aerobiológicos	70
9.5. Muestreo, identificación y recuento de los granos de polen.....	72
9.6. Muestreo y cuantificación de alérgenos del polen	74
10.LA RED AEROBIOLOGICA DE CASTILLA Y LEÓN (RACYL)	79
11.DISCUSIÓN	82
12.CONCLUSIONES	88
13.LISTADO DE FIGURAS	89
14.BIBLIOGRAFÍA	90

AGRADECIMIENTO

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades

Familiares, compañeros y amigos

Señoras y Señores.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento en general a los académicos que han valorado mis méritos para permitirme el acceso a esta prestigiosa Institución y en particular a los tres Excelentísimos Señores Académicos Dña. Rosa María Capita González, D. Luis Alberto Calvo Sanz y D. Carlos Alonso Calleja, que con su aval personal permitieron mi candidatura a la plaza de Académico Correspondiente cuyo discurso de investidura procedo ahora a leer.

Quiero tener un recuerdo muy especial para mis tres directoras de tesis las Dras. Dña. Delia Fernández González, Dña. Rosa María Valencia Barrera y Dña. Ana María Vega Maray.

A otros maestros y amigos que continúan siéndolo.

A mi Familia.

JUSTIFICACION

Hace unos meses, cuando recibí la notificación de haber sido admitido como Académico Correspondiente en esta Academia, sentí una gran satisfacción personal e inmediatamente mis pensamientos se dirigieron a la posible temática del que sería mi discurso de toma de posesión.

Obviamente debería ser un tema Veterinario, y de entre ellos, alguno que tuviera que ver con los desempeñados en mi vida profesional o con alguna de mis aficiones en relación con la Ciencia Veterinaria.

En este segundo apartado, mi afición taurina o, sobre todo, la relacionada con el mundo de las setas, podría haber sido la temática seleccionada.

También he estado tentado en desarrollar la Soberanía alimentaria en países subdesarrollados, tras mi reciente participación en un programa de voluntariado en Cooperación al Desarrollo en Comunidades maya Q'eqchi en Alta Verapaz (Guatemala).

En mi vida profesional he trabajado en Medicina Veterinaria, Producción Ganadera, etc., pero principalmente en Salud Pública, tanto en Seguridad Alimentaria como en Sanidad Ambiental.

En estos más de 25 años de trabajo profesional en Salud Pública, sobre todo en los últimos 10 años, he tenido la oportunidad de desarrollar trabajos, en Sanidad Ambiental y en Seguridad Alimentaria, así como actuaciones personales, relacionados con la alergia y los alérgenos.

A esto último hay que añadir que en mi familia son numerosos los casos de alergia con los que hemos tenido que aprender a convivir.

Estas son pues las motivaciones que me han llevado al discurso que les presento.

PANALERGENOS EN EL ÁMBITO DE LA SALUD PÚBLICA

1. INTRODUCCION

El 25 de octubre de 2016 a Sara le diagnosticaron: “Rinoconjuntivitis persistente moderada con hipersensibilidad a pólenes de gramíneas y pólenes de árboles. Síndrome de alergia oral por sensibilización a melocotón, sandía, melón, piña, kiwi, naranja y tomate. Reacción local aumentada secundaria a picadura de avispa”.

El Tratamiento indicaba: “Medidas de evitación de pólenes y evitar la ingesta de alimentos a los que es sensible o alérgica”. Y además diversos medicamentos según las manifestaciones clínicas que se presenten.

Para Breda Flood, Presidenta de la EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations): “La alergia es mucho más que dificultad respiratoria y estornudos durante un par de semanas durante la temporada de polen. La calidad de vida de los pacientes que sufren rinitis y asma alérgico está a menudo gravemente perjudicada, afectando a su vida social, su trabajo e incluso a su rendimiento escolar”.

La comida es esencial para la vida humana, y es la forma más fácil de mantener y mejorar nuestra condición de salud. Sin embargo, la alergia alimentaria no es rara: 1 de cada 5 europeos sufre reacciones a los alimentos y 7 millones de europeos, en su mayoría menores de 25 años, son alérgicos a algún tipo de alimento, el 8% de los cuales sufre anafilaxia aguda, con resultado potencialmente fatal. Durante la última década, el número de niños alérgicos menores de 5 años con alergias se ha duplicado y las visitas a las salas de emergencia debido a la anafilaxia se han multiplicado por siete. (<http://www.efanet.org/food-labelling>).

Son cada vez más frecuentes los pacientes polisensibilizados a alérgenos del polen y a alérgenos alimentarios, por lo que parece interesante analizar este hecho.

2. ¿QUÉ ES LA ALERGIA?

Existen referencias de enfermedades alérgicas a alimentos y de cuadros de asma alérgica desde la antigüedad. Quizás la primera referencia a un cuadro compatible con asma alérgica la hizo el médico griego de Capadocia Aretaeus en el siglo II a. C. Posteriormente, en el siglo IX d.C. encontramos el escrito del médico iraní Muhammand ibn Zakariya (865-925) titulado en español “Sobre la razón por la que las cabezas de las personas se hinchan en el momento de las rosas y producen catarro”, en el que comunica que el asma se debía al polen de las plantas; texto desconocido hasta su traducción al alemán en 1975 (Igea, 2011).

Desde el siglo XVI existen menciones anecdóticas sobre casos de fiebre del heno, pero no fue hasta principios del siglo XIX cuando el médico inglés John Bostock describió formalmente el “catarro estival” que él mismo padecía (Bostock, 1819, 1828). A partir de este momento los cambios sociales provocados por la revolución industrial en Europa favorecieron el aumento de esta enfermedad y la sociedad comenzó a interesarse por ella. El inglés Blackley y el estadounidense Wyman demostraron la causalidad del polen, pero sus teorías tardarían décadas en ser reconocidas (Blackley, 1873, 1880; Emanuel, 1988; Becker, 1999).

El término **alergia** fue acuñado en 1906 por el Dr. Clemens Von Pirquet para definir un tipo especial de respuesta inmunológica o defensiva frente a sustancias que normalmente no inducen reacciones en la mayoría de las personas. El origen de una reacción alérgica no está por tanto en el agente que la produce, sino en el propio individuo.

Estas enfermedades se caracterizan por un fallo en la respuesta inmune frente a antígenos inocuos. Estas respuestas adversas se denominan reacciones de hipersensibilidad y fueron clasificadas en cuatro tipos diferentes por Gell & Coombs (1963).

Es una enfermedad provocada por una respuesta del sistema inmunitario (defensivo) frente a sustancias que en realidad no suponen ninguna amenaza. Es una **respuesta inútil**, porque como se ha dicho, no es necesaria esa defensa frente a sustancias inertes y sin poder lesivo, y además **perjudicial**, porque fruto de esa defensa se genera lesión y enfermedad.

Los causantes de la alergia son los alérgenos, sustancias que pueden provocar una reacción de hipersensibilidad en personas susceptibles, tras un contacto previo.

El término “atopia” (del griego *atopos*, que significa fuera de lugar) se utiliza a menudo para describir enfermedades mediadas por IgE. Los pacientes atópicos tienen una predisposición hereditaria para producir anticuerpos IgE contra el común de los alérgenos ambientales y manifiestan una o más enfermedades atópicas (Kay, 2001; Méndez de Inocencio & al., 2008; García-Hernández, 2010).

Es una reacción de hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE. Las personas atópicas cuando entran en contacto con el alérgeno desarrollan una respuesta de diferenciación de linfocitos tipo Th2 y comienzan a sintetizar IgE frente al antígeno al que se sensibilizan.

Frente a la exposición a un antígeno desencadenante de una reacción alérgica, los individuos normales o no alérgicos desarrollan los mecanismos de tolerancia y producen anticuerpos alérgeno-específicos de los isotipos IgG1 e IgG4 e IgM, que no desencadenan reacciones inflamatorias, a diferencia de la IgE, dado que no tienen receptores en mastocitos, basófilos o eosinófilos. Las personas atópicas, por el contrario, montan una respuesta exagerada frente al alérgeno caracterizada por la producción de anticuerpos alérgeno-específicos del isotipo IgE. Estos anticuerpos se encuentran elevados en circulación, pero principalmente están unidos a sus receptores de alta afinidad en las células antes mencionadas. Frente a sucesivas exposiciones al alérgeno, éste se une a las moléculas de IgE en la superficie celular induciendo la degranulación celular y el inicio de la reacción alérgica (Méndez de Inocencio & al., 2008). (Figuras 1 y 2).

Los **epítotos** o determinantes antigénicos son la porción de la molécula (alérgeno) que es reconocida por el sistema inmunitario, específicamente la secuencia a la que se unen los anticuerpos. La parte de un anticuerpo que reconoce el epítoto se llama paratopo.

La presencia de IgE indica la activación de linfocitos T específicos que se han expandido, los cuales mediante colaboración con los linfocitos B inducen la secreción de IgE (“switch” de isotipo). Por lo tanto en un individuo atópico es posible detectar IgE específica en el suero (se evidencia mediante inmunoensayos tipo ELISA o EAST= Enzyme Allergy-Sorbent Test – Ensayo enzimático de alérgeno adsorbido), mastocitos sensibilizados en la piel (pruebas cutáneas) y linfocitos T específicos en circulación. Estas células se evidencian *in vitro* al expandirlas con el alérgeno específico y a través del análisis de la proliferación celular o secreción de citoquinas, en este caso citoquinas Th2: IL-4, IL-5 e IL-13.

Figura 1. Sensibilización y desencadenamiento de la reacción alérgica a alérgenos del polen.

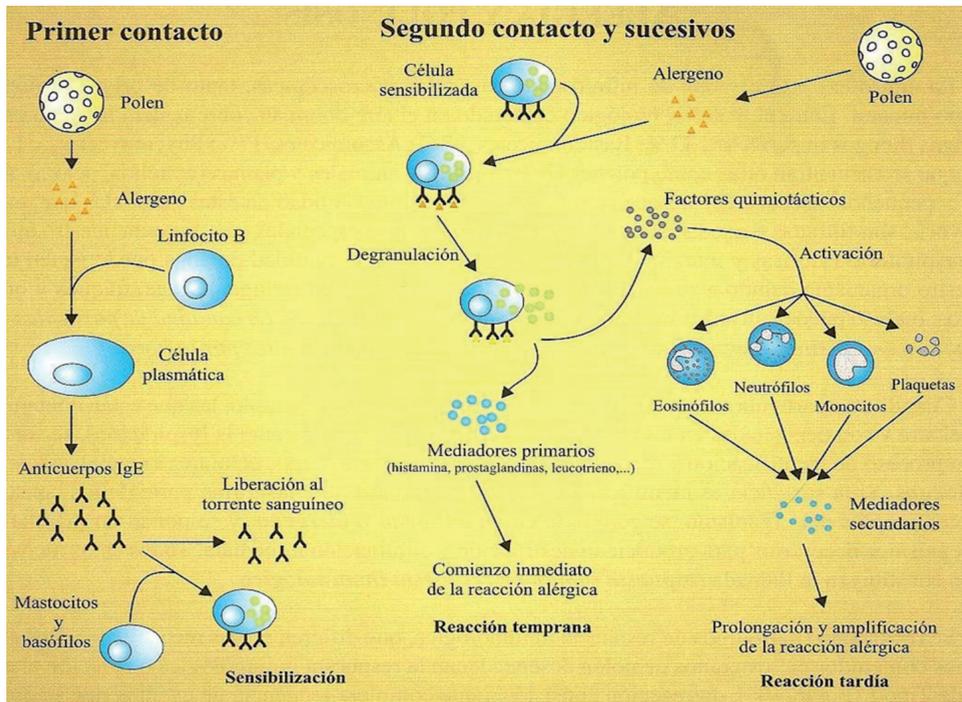
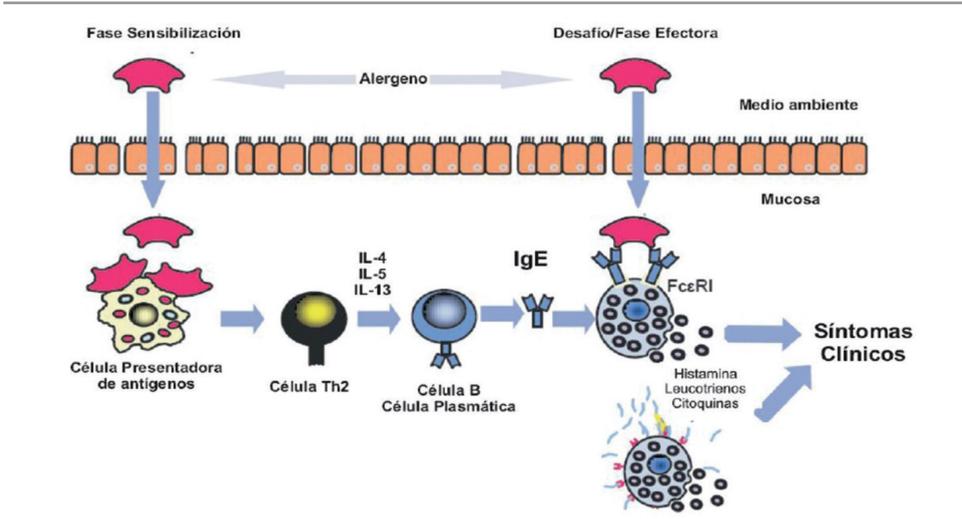


Figura 2. Esquema general de la fase de sensibilización y fase efectora en la respuesta inmunológica a alérgenos alimentarios.



Como característica inmunopatológica de las enfermedades alérgicas es común observar un infiltrado celular con eosinófilos, mastocitos y linfocitos T, en los casos en los que es posible acceder al tejido blanco del proceso inflamatorio (Romagnani, 1991; Till & al., 1997). También es posible detectar niveles aumentados de quimoquinas provenientes de la activación de la inmunidad innata (RANTES, eotaxina, CCL20, MIP-1 α , MDC, etc.) (Kay, 2001).

La respuesta inmune de prácticamente todos los niños recién nacidos está dominada por las células Th2, dado que en el microambiente interno predomina un entorno Th2 para evitar reacciones inflamatorias durante la embriogénesis producto de la presencia de antígenos no histocompatibles (Prescott & al., 1998). Se ha propuesto que tras el nacimiento el sistema inmunológico del niño debe madurar y aprender a “manejar” los antígenos; para ello necesita contactar con antígenos del medio ambiente, principalmente microorganismos, para así activar la rama del sistema inmune Th1, contra-regulatoria de la Th2. Este proceso denominado “**desviación inmune**” (Holt & al., 1999) es consecuencia de la interacción del organismo con los antígenos del medio ambiente, principalmente los microorganismos, que presentan agonistas de los receptores tipo Toll (TLR) a las células de la inmunidad innata generando una respuesta Th1-mediada. Sin embargo, en individuos atópicos existe una mayor prevalencia de células Th2 que fueron iniciadas en el útero y que no han sido reguladas correctamente durante los primeros años de vida en que se produce la maduración del sistema inmune. Este fenómeno se ha intentado comprender desde hace muchas décadas, y la postulación de la “**hipótesis de la higiene**” permite una explicación para interpretar la mayor prevalencia de estas células en los individuos alérgicos (Strachan, 1989).

El cambio en el patrón de enfermedades infecciosas, y en general en el contacto con organismos patógenos, debido a las mejores condiciones higiénicas, programas de vacunación y mejores hábitos nutricionales, podría haber provocado una falta importante de señales para el desarrollo de líneas Th1 en los primeros años de vida.

La hipótesis de la higiene vincula el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas con la disminución de tamaño de la familia, las mejoras en la higiene del hogar y los mayores estándares de limpieza personal (Bendiks & Kopp, 2013; Versini & al., 2015).

Sin embargo, esta hipótesis actualmente resulta controvertida dado que no permite explicar porque otras patologías Th1-mediadas también se en-

cuentran en franco incremento en las últimas décadas (Diabetes mellitus Tipo I, enfermedad de Crohn, etc.) (Bach, 2002) (Figura 3). Por lo tanto, actualmente se postula que estas patologías serían la consecuencia de fallos en la regulación de la activación de mecanismos inmunológicos, principalmente por deficiencias a nivel de los mecanismos de tolerancia.

Otros autores señalan como posible causa del incremento en la morbilidad de las alergias, la regulación epigenética de la atopia por factores exógenos, entre los que pueden jugar un papel clave los riesgos ambientales (Lovinsky-Desir & Miller, 2012; Peden, 2015). Existen evidencias experimentales que permiten apoyar esta hipótesis tanto en modelos animales como en humanos.

Factores adicionales que se pueden mencionar y que influyen en la activación de la inmunidad son la cantidad de alérgeno a la que se expone el individuo, la duración de la exposición al alérgeno, la edad de exposición, la frecuencia de exposición y la avidez de las interacciones alérgeno-específicas entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno (CPA) (Figura 4).

Por tanto, el paradigma es la activación Th1-Th2, pero existen otras subpoblaciones T que se han identificado en los últimos años y que ejercen también un papel regulatorio sobre estas dos poblaciones celulares. Las citoquinas Th2 como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 influyen en una amplia gama de eventos asociados con la inflamación alérgica aguda y crónica. Las IL-4

Figura 3. Relación inversa entre la incidencia de enfermedades infecciosas y la incidencia de trastornos inmunológicos (Bach, 2002).

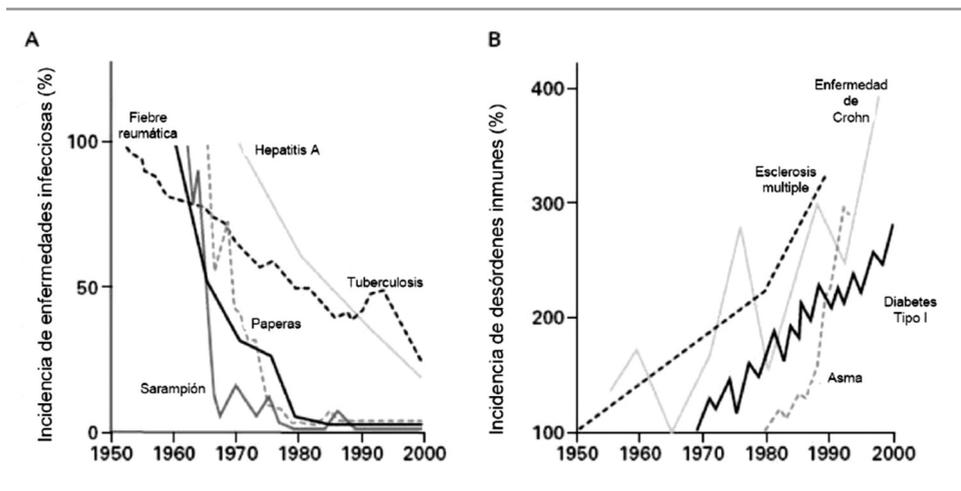
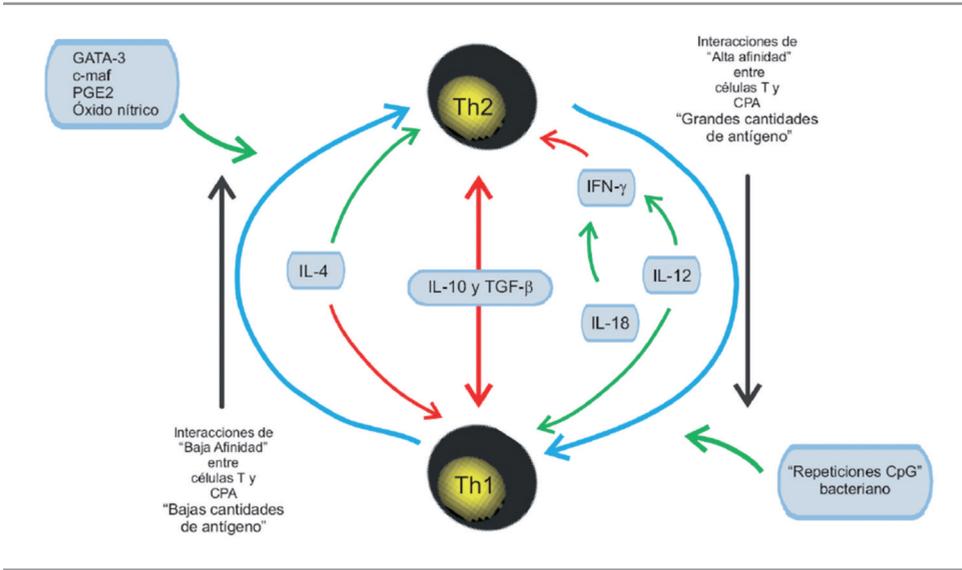


Figura 4.

Factores inmunológicos y celulares que regulan la expresión de las células Th1 y Th2. Las flechas verdes indican efectos estimulantes, y las flechas rojas, los efectos inhibidores de las citoquinas. (Kay, 2001).



e IL-13 estimulan la producción de IgE y la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares; IL-5 e IL-9 están implicadas en el desarrollo de los eosinófilos; IL-4 e IL-9 promueven el desarrollo de los mastocitos; y las IL-4, IL-9 e IL-13 promueven la sobreproducción de moco (Kay, 2001).

La respuesta inmune Th1 o Th2 está dominada por IL-12 o por IL-4, respectivamente, también por la avidez de las interacciones entre las células T y las CPA y la cantidad de alérgeno (antígeno) al que el sistema inmune está expuesto (Rogers & Croft, 1999). La presencia de repeticiones de citosinafosfato-guanosina (CpG) hipometilado de origen bacteriano favorece el fenotipo Th1, mientras que la presencia de factores de transcripción tales como GATA-3 son marcadores del fenotipo Th2. El óxido nítrico favorece la expresión de las células Th2 por inhibir menos las células Th2 que las células Th1, mientras que en los seres humanos la IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) generalmente amortiguan las respuestas de ambos tipos de células. El IFN- γ inhibe las respuestas mediadas por células Th2. La IL-12 y la IL-18 producen la liberación de IFN- γ por las células T. La IL-4 inhibe la expresión de las células Th1 y promueve las respuestas Th2-mediadas. (Kay, 2001).

Actualmente no está completamente dilucidado que es lo que determina que en un individuo alérgico se presenten reacciones mediadas por IgE y/o células, pero existen factores individuales y ambientales que juegan un papel central. La hipótesis de la higiene y los factores genéticos identificados permiten comprender, al menos parcialmente, porque existen individuos que en determinado momento de la vida desarrollan una enfermedad alérgica frente a la exposición a ciertos alérgenos.

Por lo tanto hay factores asociados al individuo, al alérgeno y a la exposición al mismo que determinan la instauración de una alergia. De este modo, la especificidad y el grado de la respuesta inmune afectan la expresión de la enfermedad. Por ejemplo, algunos individuos poseen niveles detectables de IgE específica a cierto alimento pero no manifiestan síntomas luego de su ingestión (Hill & al., 2008). Sin embargo, el aumento de la cantidad de IgE específica al alimento en suero, y también de mastocitos y basófilos, está asociado con una mayor sensibilización del individuo, y por lo tanto, con un mayor riesgo de generar manifestaciones clínicas luego de una exposición al alérgeno.

Así como se ha determinado en numerosas reacciones alérgicas que existe un componente hereditario, en las alergias alimentarias existe una asociación genética. Por ejemplo, la alergia al maní es 10 veces más probable en niños con hermanos alérgicos comparado con el riesgo de la población en general (Wang & Sampson, 2011). Dado que se trata de una enfermedad multifactorial los distintos polimorfismos descritos en distintos cromosomas sólo pueden asociarse a una susceptibilidad individual. Para que estos alelos se manifiesten es necesaria la participación de factores desencadenantes. Luego de muchas décadas de estudios se ha llegado a la conclusión que estos factores son ambientales. Estudios recientes identifican las potenciales influencias del medio ambiente sobre el sistema inmune para favorecer la instauración de las reacciones alérgicas. Además de la “hipótesis de la higiene”, también se ha observado que favorece el desarrollo de alergias el aumento en el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y la disminución de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, la dieta reducida en antioxidantes, y el exceso o deficiencia de vitamina D (Sicherer & Sampson, 2009).

Las características de las proteínas desencadenantes o alérgenos también afectan la expresión de la enfermedad. Proteínas que son fácilmente degradadas por contaminantes atmosféricos, el calor y la digestión (variaciones en el pH o degradación enzimática en el tracto gastrointestinal), no son capaces de desencadenar reacciones severas. Por el contrario, proteínas resis-

tentes, como las proteínas de reserva en semillas, son más proclives a desencadenar reacciones alérgicas (Steckelbroeck & al., 2008).

Los carbohidratos asociados a proteínas también pueden influir en la alergenicidad. Por ejemplo, las modificaciones que sufren los glicanos al ser tostadas las proteínas del cacahuete aumentan su estabilidad y la alergenicidad (Wang & Sampson, 2011).

Además, la presencia de epítomos IgE específicos lineales o conformacionales parecen distinguir entre los fenotipos de alergias alimentarias. Varios estudios muestran que la unión de anticuerpos IgE predominantemente con epítomos discontinuos o conformacionales (aminoácidos lejanos en la secuencia de la proteína, pero próximos en la proteína plegada) está asociada con alergias transitorias a leche de vaca o huevo. En cambio cuando la IgE se une principalmente a epítomos lineales, secuenciales o continuos (aminoácidos consecutivos en la secuencia de una proteína) las alergias son persistentes (Wang & Sampson, 2011).

La capacidad de los componentes proteicos de “estimular” al sistema inmunitario es tanto mayor cuanto mayor es su tamaño y su peso molecular (Chapman & al., 2006).

3. LA POLINOSIS

Las alergias con mayor significación poblacional están producidas por aeroalérgenos que toman contacto con el organismo por inhalación (proteínas de polen, ácaros, epitelio de animales, etc.) (Kay, 1997).

La alergia al polen o polinosis que es como se denomina en medicina, fue descrita por primera vez en Inglaterra, en 1819, por John Bostock en un trabajo titulado "Case of a periodical affection of the eyes and chest" (Un caso de afección periódica de los ojos y del pecho) diferenciando la rinoconjuntivitis alérgica del catarro común por infección respiratoria y acuñando el nombre de "fiebre del heno". Este es un término equivocado, que él mismo acabo rechazando, pero que ha perdurado durante bastante tiempo. Posteriormente en 1828 y también en Inglaterra, Charles Blackley describió los síntomas alérgicos, mediante pruebas cutáneas que se realizó a sí mismo en el antebrazo; efectuó los primeros estudios aerobiológicos relacionando estos síntomas con el polen. Curiosamente ambos médicos padecían de esta patología y referían su propia clínica.

Actualmente, se entiende por "polinosis" el conjunto de afecciones que cursan con rinoconjuntivitis y asma bronquial originadas por alergia al polen.

La rinoconjuntivitis polínica es la inflamación de la mucosa nasal y conjuntival causada por agentes externos (alérgenos), contenidos en los granos de polen, a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE. La polinosis se ha asociado históricamente con sintomatología de rinoconjuntivitis, pero la manifestación en forma de asma aparece en un tercio de los pacientes y es mucho más grave.

La capacidad del polen para producir alergia se debe a las proteínas alérgicas contenidas en los granos que se depositan en las mucosas conjuntival, nasal o bronquial.

Los estudios aerodinámicos realizados sugieren que las partículas de dimensiones mayores a 10 μm quedan retenidas en las vías respiratorias superiores y las menores llegan a los bronquios. Esto significa que un porcentaje muy pequeño de granos llega al árbol bronquial por lo que la aparición de asma precisa de una acumulación grande de polen, no dependiendo totalmente de la exposición diaria. Esto explica la aparición previa de los síntomas de la rinoconjuntivitis a los del asma.

El rango de gravedad de polinosis es extremadamente variable de unos pacientes a otros, de tal forma que lo que es un recuento “alto” para unos puede ser “bajo” para otros. Se ha establecido que, concentraciones de gramineas entre 10 a 50 granos/m³ de aire son capaces de reactivar a la mayoría de los pacientes clínicamente sensibilizados.

Pero este umbral de reactividad no sería un valor absoluto para todos los pacientes, ya que existen una serie de factores que lo modifican. Por una parte, el denominado fenómeno “priming”, descrito por Conell, que viene a significar que este hipotético “umbral” disminuye para un paciente dado a lo largo de la época de polinización, necesitando menos concentración de polen en la atmósfera para producir los mismos síntomas. Por otra, la existencia en el ambiente de varios tipos polínicos a los que el paciente esta sensibilizado, por efecto sumatorio, también reducen este umbral (De Castro-Alfageme & Fernández-González, 2008).

Se ha demostrado que, pequeñas partículas aerovagantes (micrónicas) de diámetro entre 2-5 μm , también pueden provocar reacciones alérgicas. La fuente de estas partículas micrónicas puede ser variada: fragmentos producidos por la degradación física de las plantas, restos de paredes de las anteras, cuerpos de Ubisch implicados en la formación del grano de polen, aerosoles atmosféricos que contienen alérgenos fijados a partículas inorgánicas, granos de polen que se rompen por choque osmótico provocado por la lluvia y que liberan al ambiente alérgenos. Estas partículas contribuyen como alérgenos a la producción de síntomas. Al no poder identificarse en los recuentos de polen, puede ocurrir que exista discordancia entre cantidad de polen en el aire y la clínica. Al principio de la polinización y durante ella, habrá días en que los pacientes sufrirán de polinosis y el polen esté en el ambiente ausente o en bajas concentraciones.

Además de los componentes genéticos y prenatales que influyen en la predisposición a padecer alergias, existen una serie de causas para que una persona se vea afectada de polinosis, pudiendo destacar entre éstas la edad, la situación geográfica y el sexo. Es sabido que existe un incremento considerable en la capacidad de respuesta desde el nacimiento a la pubertad, para descender posteriormente y declinar con la vejez. Por otro lado los varones y los fumadores presentan en general una mayor capacidad de respuesta.

El aumento de la prevalencia de la alergia al polen en humanos en las últimas décadas ha dado lugar a que se planteen, además de la hipótesis de la higiene y de la regulación epigenética de la atopía por factores exóge-

nos la teoría del efecto de los contaminantes atmosféricos, como el ozono, los óxidos de nitrógeno y el material particulado, procedentes de los escapes de los vehículos a motor, sobre todo los que utilizan gasoil, y de la industria, incluso el humo del tabaco.

Los estudios epidemiológicos sugieren una fuerte relación entre la contaminación del aire y el desarrollo y exacerbación del asma y otras enfermedades alérgicas (Jenerowicz & al., 2012; Sénéchal & al., 2015), postulándose como mecanismo el estrés oxidativo que producen estas sustancias (Saxon & Díaz-Sánchez, 2005). Se sugiere que los contaminantes del aire pueden intensificar las reacciones alérgicas mediante la modificación del epitelio, influyendo en la inmunidad, y en el aumento de la alergenidad de determinados antígenos. Datos recientes sugieren que el comportamiento de alérgenos y contaminación es sinérgico (Takizawa, 2011). La aplicación en ratón de modelos de asma alérgico mediado por IgE ha proporcionado evidencias del papel de los contaminantes del aire en el incremento de la sensibilización a los alérgenos (Gerhwin, 2015).

La polinosis se puede clasificar en relación a tres épocas del año: finales de otoño e invierno, primavera e inicios de verano y verano y principios de otoño.

El periodo de finales de otoño e invierno incluye los meses de noviembre a marzo, y en él destaca el polen de árboles de las familias Cupressaceae, Fagaceae, Salicaceae y Betulaceae.

El periodo de primavera y principios de verano incluye los meses de abril a julio, siendo los tipos polínicos predominantes en esta época los procedentes de plantas herbáceas, aunque también destacan algunos de especies arbóreas: Poaceae (gramíneas), Urticaceae, Polygonaceae, Plantaginaceae y Oleaceae.

En el periodo que incluye el verano y comienzo del otoño, es decir los meses de agosto a octubre, los tipos polínicos principales son los de las familias Chenopodiaceae y Asteraceae.

La polinosis se ha asociado históricamente con manifestaciones clínicas nasales y conjuntivales, pero en porcentajes variables y dependiendo de las características de cada tipo de polen, también se puede manifestar en forma de asma, todo ello con diversos grados de gravedad como se ha comentado anteriormente.

Según al órgano al que afecte, los síntomas y signos de la polinosis son diferentes:

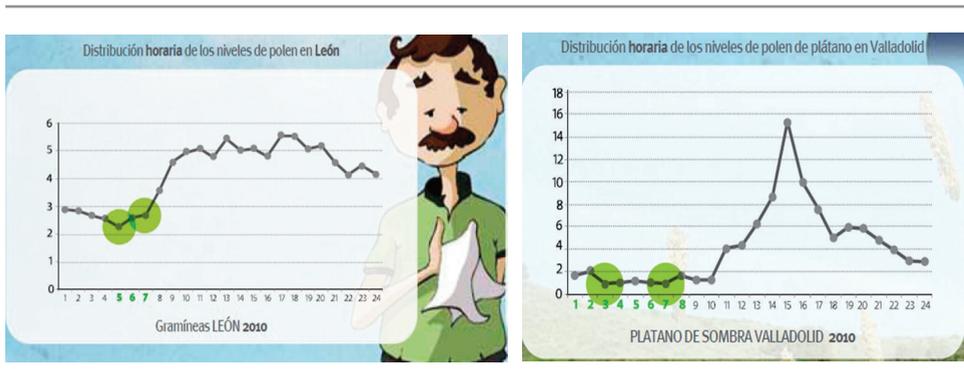
- a) En el ojo, la conjuntivitis se manifiesta como picor ocular, intenso lagrimeo y enrojecimiento e hinchazón de la conjuntiva. En ocasiones puede asociarse edema palpebral.
- b) En la nariz (rinitis) el paciente refiere intensa hidrorrea (mucosidad como agua) por la gran secreción de la mucosa; bloqueo o congestión nasal que le dificulta la respiración por la nariz por aumento de tamaño de los cornetes nasales; muchos estornudos en salva; picor en fosas nasales y a veces también en paladar, faringe y conducto auditivo. No se asocia con fiebre, lo que lo diferencia de los procesos infecciosos.
- c) Cuando se afectan los bronquios se producen las crisis de asma que se manifiestan como episodios de disnea (dificultad respiratoria), tos persistente, ruidos respiratorios (silbidos) y a veces sensación de opresión torácica.

El tratamiento de la alergia al polen abarca tres aspectos que son complementarios:

1. Medidas ambientales para evitar o disminuir la exposición al polen en pacientes alérgicos:
 - Conocer la planta y época de polinización del polen causante de la polinosis.
 - Mantener las ventanas cerradas por la noche. Utilizar aire acondicionado con filtros.
 - Ventilar la vivienda en las horas de menor concentración de polen (Figura 5). Utilizar aspirador y limpiar el polvo con bayeta húmeda.
 - Humidificar la habitación antes de dormir.
 - Disminuir las actividades al aire libre durante los días de mayor concentración de polen (en general, entre las 5-10 horas de la mañana por emisión de polen y las 19-20 horas, periodo de descenso del polen desde lo alto de la atmósfera al enfriarse el aire por el efecto de inversión térmica) y los días de viento moderado, secos y soleados.
 - Mantener cerradas las ventanillas cuando se viaja en coche. Poner filtros antipolen al aire acondicionado del automóvil y renovarlos con frecuencia.
 - Tomarse las vacaciones durante el periodo álgido de polinización, eligiendo una zona libre de polen. La concentración del mismo es menor cerca del mar.

- Evitar cortar el césped o tumbarse sobre él.
- No secar la ropa en el exterior durante los días de recuentos altos. El polen puede quedar atrapado en ella.
- Ponerse gafas de sol y/o mascarilla al salir a la calle.
- Conocerlas previsiones polínicas viendo cómo varían los recuentos.

Figura 5.
Horarios aconsejados de ventilación de las viviendas (RACYL).



2. Tratamiento farmacológico.

Es muy variable y depende de los órganos afectados y de la intensidad de los Síntomas, incluyendo Antihistamínicos orales o tópicos (nasales y oculares), corticoides, antileucotrienos, cromonas tópicas (nasales, oculares e inhaladas), broncodilatadores de corta o larga acción y otros.

3. Inmunoterapia.

La inmunoterapia es, en la actualidad, el único tratamiento que puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica. El tratamiento etiológico de la polinosis, además de disminuir los síntomas y la necesidad de medicación, contribuye a modificar la historia natural de la enfermedad alérgica y previene nuevas sensibilizaciones, así como la posibilidad que tienen los pacientes con rinoconjuntivitis de desarrollar asma.

La inmunoterapia consiste en administrar, de forma subcutánea o sublingual, cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico, al que el paciente es alérgico, para mejorar los síntomas causados por la ex-

posición a dicho alérgeno. La indicación de este tratamiento debe realizarla un médico especialista en alergia, y la duración generalmente es de 3 a 5 años.

La inmunoterapia específica estará indicada en aquellos pacientes con rinoconjuntivitis polínica mediada por IgE (con relación causa efecto con el alérgeno demostrada), de intensidad moderada-severa, asociada o no a asma bronquial, y con control insuficiente de la sintomatología con la farmacoterapia habitual. La inmunoterapia específica es más eficaz en niños y adultos jóvenes.

Los principales tipos polínicos causantes de alergia en Castilla y León con la descripción de las características botánicas de las especies, sus periodos de floración y de polinización, las características morfológicas de su grano de polen y su capacidad alergénica, pueden consultarse en De Castro-Alfageme & Fernández-González (2008).

El plátano de sombra, *Platanus hispanica* Miller ex Münchh., es muy común en numerosas ciudades españolas, siendo frecuentes en parques, plazas, calles, paseos, avenidas, bulevares y alineaciones a lo largo de las carreteras. Su polen, esférico, pequeño y trizonocolpado (Figura 6), está presente en la atmósfera durante un periodo muy corto que comprende, según las zonas, el mes de marzo y la primera quincena de abril o la segunda quincena de abril y el mes de mayo.

Los niveles más altos de Pla a 1 son producidos con altas concentraciones de polen de *Platanus* en la ciudad de Valladolid (De Castro-Alfageme & al., 2012).

El alérgeno Pla a 1 es una proteína perteneciente a una clase de alérgenos relacionada con los inhibidores de la invertasa (Asturias & al., 2002, 2003; Arilla & al., 2005), mientras que Pla a 2 es una glucoproteína, que muestra actividad poligalacturonasa y que presenta reactividad cruzada con poligalacturonasa del tomate y con peptatoliasas del polen de cupresáceas. Pla a 3 está relacionado con la alergia alimentaria al melocotón y es una proteína que transfiere lípidos (LTP) (Lauer & al., 2007) y la profilina Pla a 8 presenta reactividad cruzada con alimentos de origen vegetal como melocotón, manzana, cereza, ciruela, avellana, nuez, melón, kiwi, cacahuete, garbanzo, lechuga, judías verdes y maíz (Enrique & al., 2002).

Figura 6.
Granos de polen de *Platanus* al microscopio óptico (40x).

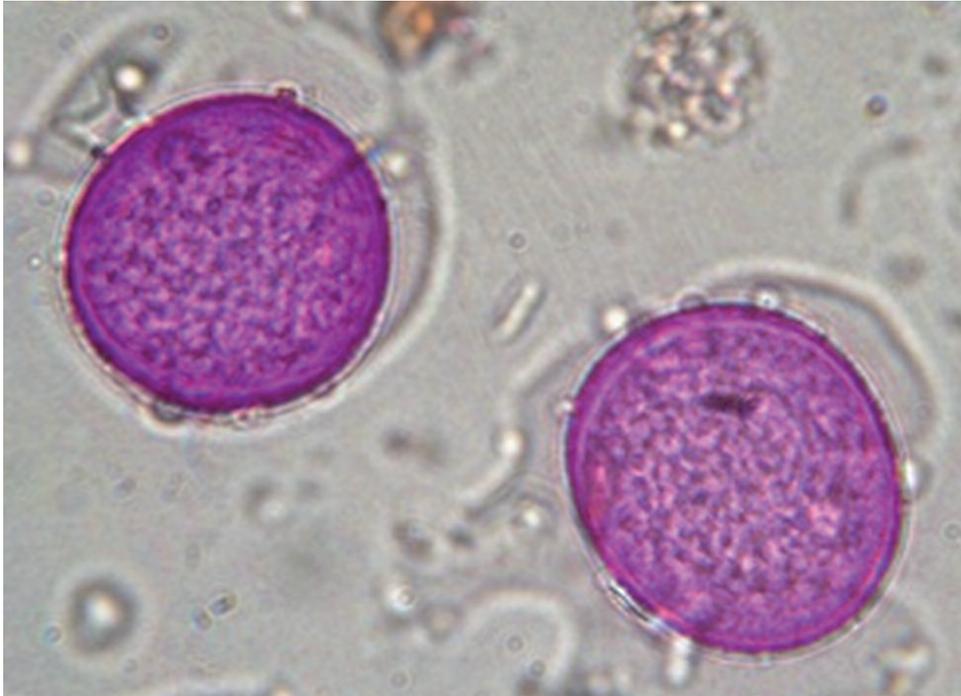


La prevalencia de sensibilización a este tipo polínico en la Europa Mediterránea oscila entre el 3% y el 56%. El elevado número de pacientes polisensibilizados sugiere que debe haber reactividad cruzada con alérgenos de otras plantas como Poaceae, *Betula* sp., *Olea europea*, *Parietaria judaica*, *Plantago ovata*, *Artemisia vulgaris* y Chenopodiaceae (Bartolomé & al., 1996; Fernández-González & al., 2010).

Las gramíneas constituyen una familia muy extensa, con más de 10.000 especies de plantas, la mayoría herbáceas. Los géneros que se consideran como fuente más importante de polinosis pertenecen en su mayoría a la subfamilia Pooideae: *Phleum* L., *Dactylis* L., *Lolium* L., *Trisetum* Pers., *Festuca* L., *Poa* L., *Anthoxanthum* L., *Holcus* L., *Agrostis* L. y *Alopecurus* L. En la subfamilia Chloridoideae es importante *Cynodon* L.C.M. Richard. y en la subfamilia Panicoideae, los géneros *Sorghum* Moench y *Paspalum* L.

El polen de gramíneas, pequeño, circular y monoporado (Figura 7), representa la mayor fuente de alérgenos. Es el polen con mayor relevancia alérgica en el mundo entero y principal causa de polinosis.

Figura 7.
Granos de polen de *Poaceae* al microscopio óptico (40x).



Los alérgenos de las diferentes especies de gramíneas presentan grandes similitudes fisicoquímicas que explican la gran reactividad cruzada entre ellas. Se han identificado y se han descrito hasta 11 grupos de alérgenos de gramíneas basado en su estructura y en sus propiedades biológicas e inmunológicas (Andersson & Lidholm, 2003; Mohapatra & *al.*, 2005).

Los niveles más altos de Lol p 5 son producidos con altas concentraciones de polen de *Poaceae* en la ciudad de Valladolid (De Castro-Alfageme & *al.*, 2015b).

Los alérgenos de los grupos 1 (Lol p 1) y 5 (Lol p 5) son principales o mayores y contribuyen a más del 80% de la alergia al polen de gramíneas (Figura 8) (Hrabina & *al.*, 2008).

De las urticáceas, *Parietaria judaica* es una de las especies más comunes en áreas urbanas y rurales. En España, la sensibilización alcanza el 25-50% en el área mediterránea, mientras que en el noroeste la prevalencia es más baja, entre el 6% y el 25%. (Subiza Garrido-Lestache & *al.*, 2007). El polen

Figura 8.

Prevalencia y potencia alergénica de los grupos de alérgenos de gramíneas.



de *Parietaria* es una de las mayores causas de reacciones alérgicas en el sur de Europa, afectando al 30% de los pacientes en esta área (Bondi & *al.*, 2011).

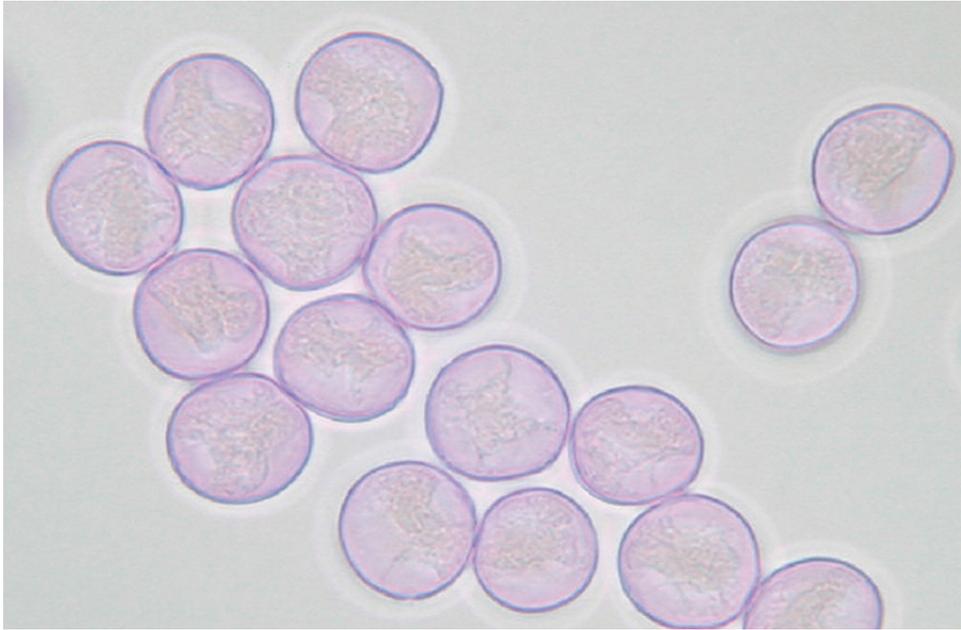
El polen de *P. judaica* (tipo polínico Urticaceae), esférico, pequeño y triporado (Figura 9), contiene por lo menos nueve alérgenos, siendo Par j 1, en las dos isoformas Par j 1.1.2 y Par j 1.0201 aisladas de genes independientes, y Par j 2 los que adquieren una relevancia remarkable como alérgenos principales. Pertenecen al grupo de las proteínas de transferencia lipídica no específica (ns-LTP) (Colombo & *al.*, 2003; Bonura & *al.*, 2012, 2013), que son panalérgenos también presentes en rosáceas, prunoideas, pomoideas y gramíneas.

El olivo (*Olea europaea*) es un árbol longevo que ha sido cultivado por el hombre durante más de 5000 años para la explotación de su fruto, aceite y madera, y actualmente también como árbol ornamental.

El polen, presente en la atmósfera en mayo y junio, es pequeño, esférico y tricolporado, es la segunda causa de polinosis en España, llegando a

Figura 9.

Granos de polen del tipo polínico Urticaceae al microscopio óptico (40x).



ser la primera en algunas zonas de Andalucía y en él se han identificado, purificado y caracterizado ocho alérgenos, que se han denominado desde Ole e 1 hasta Ole e 8.

Ole e 1 es el alérgeno principal. El oligosacárido de Ole e 1 es responsable de la reactividad cruzada de Ole e 1 con proteínas de fuentes biológicas no relacionadas con el olivo.

Ole e 2 es una profilina, con reactividad cruzada con algunas gramíneas, betuláceas y otros miembros de la familia de las oleáceas. Ole e 3 y Ole e 8 pertenecen a la familia de proteínas ligantes de Ca^{2+} (polcalcinas) y Ole e 7 es una proteína transportadora de lípidos.

Aunque de todos los pólenes producidos por la familia olaceae es el del olivo el más alérgico, hay otras especies tales como fresno (*Fraxinus excelsior*), aligustre (*Ligustrum vulgare*), lila (*Syringa vulgaris*) y forsitia (*Forsythia suspensa*) que contienen moléculas alérgicas. Se ha demostrado que, al menos, Ole e 1, Ole e 3 y la profilina, están implicados en reacciones cruzadas entre esas especies.

4. LA ALERGIA A ALIMENTOS

La alergia a alimentos en la infancia se ha convertido, en las últimas décadas, en uno de los problemas de salud que mayor interés despiertan en el mundo occidental, debido a su crecimiento exponencial. Aunque prácticamente cualquier alimento conocido podría desencadenar una reacción alérgica, la mayor parte se debe a un número limitado de alérgenos, que suele variar en función de la edad de los pacientes y de los hábitos alimentarios de la población. Por norma general, los alimentos implicados son los más consumidos, y las diferentes sensibilizaciones suelen aparecer en el mismo orden en que éstos se incorporan a la dieta del lactante.

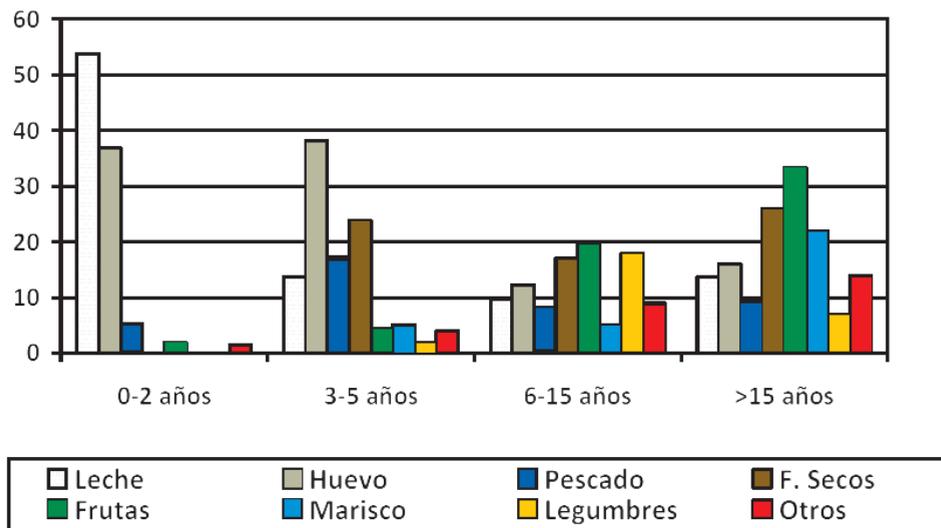
En nuestro entorno, el huevo (concretamente las proteínas de la clara), la leche (el primer alimento no homólogo que recibe el niño en cantidades importantes, siendo por tanto el primer antígeno alimentario con el que se entra en contacto y, por ello, el primero que puede causar reacciones adversas) y el pescado son los tres alimentos que, por ese orden, generan mayor número de reacciones de hipersensibilidad en los primeros años de vida.

Por el contrario, en el niño mayor predominan las sensibilizaciones a vegetales como frutos secos, frutas, leguminosas, y también a pescados y mariscos. En otros países como Estados Unidos, donde se utiliza la mantequilla de cacahuete, ésta constituye la tercera causa de alergia en lactantes. Y en Italia, es el trigo (por la elevada frecuencia con la que se consume pasta), la tercera causa de alergia alimentaria.

En la actualidad y según datos del estudio Alergológica 2005, la alergia a alimentos de origen vegetal es la primera causa de alergia alimentaria a partir del quinto año de vida. Las frutas frescas (fundamentalmente las pertenecientes a la familia Rosaceae, como el melocotón, manzana y pera) están implicadas hasta en 1/3 de las reacciones, seguidas por los frutos secos. (Fernández-Rivas, 2006) (Figura 10).

Las propiedades fisicoquímicas de los alérgenos alimentarios implicados parece ser decisiva en la vía de sensibilización y la gravedad de las reacciones que se desencadenan (Fernández-Rivas & al., 2006; Blanco & al., 2007). De este modo, los alérgenos que presentan resistencia frente a la digestión proteica pueden ser absorbidos en el tracto digestivo y determinar, en individuos susceptibles, la producción de IgE específica por esta vía. La estabilidad a las proteasas se considera, por tanto, un factor determinante a la hora de producir sensibilizaciones directas a través de la vía

Figura 10.
Alimentos causantes de alergia según rangos de edad.



oral y de desencadenar reacciones sistémicas potencialmente graves tras la ingestión.

Por el contrario, cuando los alérgenos implicados son lábiles y no resisten la digestión enzimática parecen no ser capaces de inducir sensibilización directa a través de la vía oral. Sí pueden desencadenar síntomas en la mucosa oral y faríngea tras la ingestión, pero no suelen causar reacciones de mayor gravedad. En estos casos, la sensibilización primaria ocurre vía respiratoria, a través de proteínas homólogas presentes en inhalantes y la alergia alimentaria aparece de forma posterior, como consecuencia de la reactividad cruzada. (Lessof & Kelso, 1996; Aalberse, 2000; Breiteneder & Ebner, 2000; Van Ree, 2002).

Por tanto, si conocemos la estructura proteica de los componentes moleculares, la familia de alérgenos a la que pertenecen y su comportamiento frente al calor y la proteólisis, contamos con datos fundamentales a la hora de determinar una posible tolerancia o estimar el grado de severidad de las posibles reacciones pudiendo adaptar así la estrategia terapéutica a las necesidades de cada paciente.

Los principales alérgenos alimentarios se indican en la Figura 11.

Figura 11.
Principales alérgenos alimentarios y sus fuentes.

FUENTE DE ALÉRGENOS	ALÉRGENOS
Leche de vaca	Betalactoglobulina, alfa lactoalbúmina, seroalbúmina, gammaglobulina, caseínas
Huevo	Ovoalbúmina (Gald d II), ovomucoide (Gald d I), conalbúmina (Gald d III), lisozima (Gald d IV)
Pescado	Parvalbúminas (Gad c I) (alergeno M)
Crustáceos	Antígeno I y antígeno II, tropomiosina (Pen a I)
Leguminosas: Cacahuete Soja	(Ara h I, ara h II) (globulinas, sobre todo la fracción 2S, y la fracción sérica)
Cereales	Gluteínas y gluteninas
Mostaza	Alérgeno mayor (Sin a I)
Melocotón	Proteína de la piel (Pru p I)

Para la cuantificación o determinación de las concentraciones de alérgenos alimentarios se realiza, al igual que para alérgenos del polen, mediante la técnica ELISA (“Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay”) doble Sándwich.

1. Alergia a las proteínas de leche de vaca

La leche de vaca contiene unas 40 proteínas divididas entre caseínas(80%) y proteínas del suero o séricas (20%) y todas ellas pueden actuar como alérgenos. Las caseínas (Bos d 8) son los alérgenos con mayor alergenicidad y entre las proteínas séricas, los alérgenos más importantes son la betalactoglobulina (Bos d 5) y la alfa lactoalbúmina (Bos d 4).

El tratamiento térmico desnaturaliza algunas de las proteínas lácteas, como la albúmina sérica (Bos d 6), reduciendo su alergenicidad. Por este motivo, algunas personas sensibles a la leche pueden tolerar productos con leche esterilizada o evaporada, pero no la leche pasteurizada. También permitiría explicar porque algunos pacientes alérgicos a las proteínas de la leche toleran los hidrolizados de leche vacuna (fórmulas a base de hidrolizados de proteínas de suero) y los yogures (Ehn & al., 2004; Nowak-Wegrzyn & al., 2008).

Por el contrario, las leches de cabra y oveja producen reactividad cruzada porque contienen proteínas con estructura y propiedades biológicas semejantes a las de vaca, capaces de inducir reacciones alérgicas en la mayoría de las personas alérgicas a la leche de vaca.

Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser la primera proteína a la cual se enfrentan los niños con lactancia materna o sin ella. Constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida y su prevalencia oscila en 2-7,5%. Hacia la edad adulta disminuye progresivamente (Vandenplas & al., 2007).

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se puede encontrar inclusive en niños alimentados exclusivamente con leche materna. Su incidencia en este grupo es baja, de aproximadamente el 0,5%. (Orsi & al., 2009).

2. Alergia al huevo

Tanto la clara como la yema, pueden provocar alergia; no obstante, la clara produce más alergias por tener más cantidad de proteínas. La clara de huevo posee al menos 24 proteínas diferentes que inducen alergia. Las más importantes son la ovoalbúmina (Gald d II), y el ovomucoide (Gald d I), y, en segundo lugar, la conalbúmina (Gald d III), la ovomucina y la lisozima (Gald d IV).

Algunas personas pueden padecer el “síndrome ave-huevo” frente a la proteína albúmina sérica (alfa-livetina) presente en la yema, en las plumas y la carne de gallina, presentando síntomas de asma al inhalar partículas de plumas y/o reacción alérgica al consumir carne de gallina (Mandallaz & al., 1988; Añibarro & al., 1997). Incluso a algunas personas, el contacto con el huevo puede provocarles urticaria, a pesar de tolerar su consumo.

Existe reactividad cruzada entre proteínas de la clara y de la yema, y entre huevos de distintas aves (gallina, pavo, pato, codorniz).

El huevo es la causa más frecuente de alergia alimentaria en niños (44% de las causas de las consultas de alergología en menores de 5 años, y del 10% en mayores de 5 años).

Algunos medicamentos, preparados vitamínicos o gotas nasales contienen lisozima y en algunos inductores anestésicos se encuentran otros derivados del huevo.

Es conocido el riesgo de posible presencia de pequeñas cantidades de proteínas de huevo en las vacunas víricas cultivadas en embriones de pollo (triple vírica, antigripal o para la fiebre amarilla). Se recomienda siempre limitar al máximo el consumo de productos industriales.

3. Alergia al pescado

La alergia a pescado es relativamente frecuente en países donde su consumo es elevado, como Japón, países escandinavos o España. Las especies de pescados involucradas con mayor frecuencia en las reacciones alérgicas son los gadiformes (bacalao, merluza, faneca, bacaladilla) y los peces planos (lenguado, gallo); menos el salmón, los clupeiformes (sardina, boquerón) y el atún.

En los niños pequeños es la tercera causa de alergia a alimentos, por detrás de la leche y del huevo; y es el alimento responsable en el 12-14% de los casos de alergia alimentaria en los adultos, en España.

El primer alérgeno purificado y bien caracterizado de los pescados fue el Gad c 1 (designado previamente como Alérgeno M), que se encuentra en el bacalao (*Gadus callarias*) (Aas, 1966). Este alérgeno pertenece a un grupo de proteínas del músculo conocidas como parvalbúminas, que controlan el flujo de calcio a través de la membrana celular y sólo se encuentran en el músculo de anfibios y pescado. Gad c 1 es muy termoestable y resistente a la proteólisis. Su alergenicidad se reduce considerablemente en los pescados enlatados. La similitud estructural de las parvalbúminas de los diferentes pescados hace que en los pacientes sensibilizados se presenten con gran frecuencia reacciones cruzadas. Sin embargo, las diferencias existentes hacen que su importancia no sea igual en todas las especies de pescado (Pascual & al., 1992).

4. Alergia a marisco (crustáceos y moluscos).

La alergia a marisco (crustáceos y moluscos) es responsable del 8% de alergias a alimentos en adultos en España. Se trata de una alergia duradera que puede perdurar durante décadas o para toda la vida. La alergia a crustáceos está más extendida y mejor analizada que la alergia a los moluscos.

La situación clínica más habitual es la sensibilización (alergia) simultánea a varios crustáceos y a moluscos, pero caben todas las combinaciones:

alergia sólo a crustáceos; crustáceos y todo tipo de moluscos; crustáceos y bivalvos; cefalópodos y bivalvos, etc.

La mayoría de los pacientes alérgicos al marisco está sensibilizada también a los ácaros del polvo.

La gamba es el crustáceo más estudiado y el primero en el que se caracterizó su alérgeno principal, una proteína termoestable (resistente al calor) del grupo de las **tropomiosinas**, que supone el 20% de las proteínas solubles de la gamba; es muy abundante en el líquido de cocción de los crustáceos y puede ser transportada en los vapores de cocción.

En los últimos años se ha descrito la existencia de reactividad cruzada entre diferentes especies de crustáceos y en menor grado, aunque también relevante, con otros alérgenos presentes en insectos y ácaros (*Dermatophagoides* spp.).

El alérgeno mayor de los moluscos es también una tropomiosina y en muchas ocasiones se asocia con sensibilización a crustáceos (Leung & al., 1996).

5. Alergia a legumbres

En el área mediterránea y Oriente Medio se consumen principalmente lenteja y garbanzo. En cambio, en países anglosajones y en el sureste asiático se consumen de preferencia cacahuete y soja, respectivamente.

El **cacahuete** (*Arachis hypogaea*) es responsable de muchas reacciones alérgicas graves, cuya frecuencia no sólo se ha visto incrementada en los últimos años, sino que también su aparición se hace más precoz, en parte debido al aumento de su consumo, ya que posee proteínas muy versátiles de fácil digestión y presentaciones diversas.

El cacahuete es el principal alérgeno alimentario en EE.UU.

El alérgeno Ara h 1 es una glicoproteína de 63,5 kDa que tiene gran homología con las vicilinas (proteínas de almacenaje presentes en las semillas de muchas plantas). La identificación de esta familia de proteínas puede explicar parcialmente la amplia reactividad cruzada inmunológica existente entre el cacahuete y las distintas leguminosas.

El alérgeno Ara h 5 es una profilina y está relacionada con reactividad cruzada con frutas, verduras y algunos tipos de polen.

La **soja** (*Glycine max*) causa frecuente de reacciones adversas, posiblemente favorecido por su amplia utilización en Occidente como aditivo y

como complemento alimentario, para enriquecer el contenido proteico de otros alimentos.

Son alérgenos de la soja las siguientes proteínas: Gly m Bd 30K (proteasa cisteínica), Gly m 3 (una profilina) y Gly m 4 (una proteína PR-10) como alérgenos relacionados al síndrome de alergia oral. También las proteínas de reserva Gly m 5 (β -conglucina) y Gly m 6 (glicinina), el inhibidor de tripsina (Gly m TI) y la albúmina de soja 2S (Gly m 2S).

Las proteínas hidrofóbicas de la cáscara Gly m 1 y Gly m 2 son aeroalérgenos implicados en casos de alergia inhalatoria.

La alergia a la soja también se puede desarrollar secundariamente a la sensibilización inicial a otro alérgeno (polen), como resultado de la reactividad cruzada (Matricardi & al., 2008). Varios autores informaron de la reactividad cruzada clínica entre leche de vaca y soja (Candrea, 2013).

La **lenteja** (*Lens sculenta*) es la legumbre más consumida en España. Las lentejas son las legumbres que con más frecuencia causan hipersensibilidad mediada por IgE, seguidas, en segundo lugar, del garbanzo. Constituyen la cuarta o quinta causa de alergia alimentaria en la población pediátrica. Se ha identificado a Len c 1 como un alérgeno mayor y a Len c 2 como un alérgeno menor de la lenteja (López-Torrejón & al., 2003). Len c 1 muestra un 45 % de similitud con Ara h 1, alérgeno mayor del cacahuete.

El **garbanzo** (*Cicer arietinum*) es, igualmente, causa importante de reacciones alérgicas en Oriente y en nuestro medio, debido a su alto consumo. Contiene una proteína con similitud con Ara h 1.

El **altramuz** (*Lupinus sativus*) se utiliza como enriquecedor proteico en bollería y otros alimentos por su alto contenido en sustancias nitrogenadas, grasas y sales minerales. Se ha identificado como alérgeno oculto responsable de reacciones anafilácticas (Rojas-Hijazo & al., 2006).

6. Alergia a frutas y hortalizas

En el área mediterránea las frutas son una causa frecuente de alergia a alimentos, particularmente del síndrome de alergia oral. Se han identificado en estudios clínicos unas pocas especies como causa de alergia mediada por IgE: las familias Rosaceae (manzana, pera, melocotón, albaricoque, ciruela, cereza) y Cucurbitaceae (melón, sandía, pepino, calabaza, calabacín), así como el plátano (familia Musaceae) y el kiwi (familia Actinidiaceae).

Entre las hortalizas, la alergia al apio tiene un interés particular, por su facilidad para producir reacciones anafilácticas (Ballmer-Weber & al., 2000).

La sensibilización al tomate, tanto crudo como cocinado, es particularmente prevalente en la zona mediterránea, especialmente en la población infantil y adolescente, cuya clínica más habitual es el síndrome de alergia oral. En cambio, cuando existe una sensibilización a látex asociada, las manifestaciones más comunes suelen ser urticaria y anafilaxia (Reche & al., 2001).

7. Alergia a los sulfitos

Los sulfitos son derivados del azufre que se utilizan como aditivos conservantes de los alimentos. Aparecen identificados con números como E220, E221, E222 E223, E224, E225, E226, E227 o E228.

Las personas alérgicas a los sulfitos experimentan estornudos, secreción nasal, picor o picazón, urticaria, dolores abdominales y asma.

8. Alergia a los frutos de cáscara

Bajo la denominación de frutos secos, frutos con cáscara, nueces (“nuts”) se incluyen almendra, avellana, anacardo, nuez de nogal, nuez de Brasil, nuez de Pecan, pistacho, piñón, semilla de girasol, etc. Su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos favorecen su elevada alergenicidad, por lo que con frecuencia las reacciones son intensas e inmediatas.

La alergia a los frutos secos es una de las alergias alimentarias más frecuentes y pueden dar lugar a manifestaciones clínicas graves, incluso en pequeñas cantidades,

La alergia a frutos secos suele estar asociada a alergia a diversos tipos de polen. La mayoría de los individuos con alergia a avellana están sensibilizados al polen de abedul y de avellano (Ortolani & al., 2000) y se ha confirmado que el alérgeno más importante de la avellana es una proteína de 18 kDa homóloga al Bet v 1 del abedul (Pastorello & al., 2002).

9. Alergia a la mostaza

La mostaza es un condimento habitual que puede encontrarse en salsas variadas y diferentes aliños como curry, mayonesas, vinagretas y Ketchup, o como aromatizante, y a menudo está oculta en alimentos en los que no se da razón de su presencia.

La mostaza es una de las especias más alergénicas, tanto por su prevalencia como por la potencia alergénica.

Se han aislado los alérgenos de la semilla de mostaza amarilla (*Sinapis alba*) y oriental (*Brassica juncea*) y sus estructuras primarias han sido estu-

diadas con gran detalle en nuestro país (González de la Pena & al., 1993; Monsalve & al., 1993). El alérgeno Sin a 1 de la semilla de la mostaza amarilla es una proteína de 15 kDa. Presenta homología estructural un alérgeno ocupacional, Ric c 1, de *Ricinus communis*, y esta probablemente relacionado con otras albúminas 2S presentes en soja, semilla de algodón y guisante. El alérgeno Bra j 1 de la simiente de la mostaza oriental es una proteína de 16-16,4 kDa, con identidad en la secuencia del 89% con Sin a 1. Ambas son proteínas de almacenaje con un elevado contenido en glutamina.

10. Alergia al sésamo

El *Sesamum indicum* es una planta originaria de África tropical, cuyo cultivo se ha generalizado, para la utilización de sus semillas. La prevalencia y gravedad de la alergia a semilla de sésamo se ha visto incrementada en los últimos años en Europa (Gangur & al., 2005).

Las semillas de sésamo son difíciles de controlar para prevenir la contaminación cruzada, ya que se adhieren fácilmente a la superficie de otros alimentos y a la ropa.

La alergia alimentaria manifiesta síntomas y signos que pueden limitarse al sitio de contacto del alimento, por ejemplo, la orofaringe (síndrome de alergia oral), el tracto gastrointestinal (alergopatía gastrointestinal), la piel (urticaria y dermatitis de contacto por proteínas) o el tracto respiratorio a continuación de una exposición a productos volátiles de determinados alimentos (rinoconjuntivitis, asma). Sin embargo, es más frecuente la aparición de reacciones generales, de intensidad variable, en las que los órganos principalmente involucrados son la piel y el tracto gastrointestinal. Menos frecuente es la afectación del tracto respiratorio o de otros aparatos y sistemas. Ocasionalmente pueden aparecer reacciones graves, como edema de glotis o con compromiso cardiovascular, hipotensión y pérdida de conciencia (choque anafiláctico).

En cualquier caso, suelen ser síntomas de aparición inmediata, muchas veces instantánea, casi siempre antes de transcurrida una hora de la ingestión del o de los alimentos responsables y en clara relación con ella, con evidencia de anticuerpos específicos de la clase IgE, demostrables por pruebas cutáneas y métodos 'in vitro'.

Habitualmente, las reacciones adversas a alimentos de comienzo tardío, sin relación inmediata con el momento de la ingestión, no son expresión de una patogenia mediada por IgE y suelen manifestarse por síntomas preferente o exclusivamente digestivos, como las enteropatías por PLV.

5. IMPORTANCIA DE LA ALERGIA

Las enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica, el asma, las alergias alimentarias y el eccema atópico se encuentran entre las causas más comunes de enfermedades crónicas.

Durante la segunda mitad del siglo XX la alergia ha emergido dramáticamente como un problema clínico global, de salud pública y socioeconómico. (Gupta & al., 2004; Schoenwetter & al., 2004; Anandan & al., 2009, 2010; Deckers & al., 2012).

Según la EFA (European Federation of Allergy and Airway Diseases Patients' Association), alrededor de 150 millones de ciudadanos de la UE padecen de alergia crónica, y su incidencia está aumentando. Para el año 2025 más del 50% de europeos sufrirán alergia sin distinción social, geográfica o de edad. (<http://www.efanet.org/air-quality>).

En cuanto a costos, la alergia no tratada conlleva unos costos indirectos entre 55 y 155 billones de euros por año. Con un diagnóstico y un tratamiento adecuados 142 mil millones de euros se podrían ahorrar cada año. Prevenir es mejor que curar (<http://www.efanet.org/air-quality>).

En la Declaración escrita 115/2016 de la EFA sobre enfermedades respiratorias crónicas se indica que estas representan más de 315.000 muertes cada año en Europa y que las enfermedades como la alergia respiratoria, el asma y la EPOC cuestan más de 300.000 millones de euros al año. (<http://www.efanet.org/written-declaration-crd>)

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado notablemente en los últimos 40 años. Actualmente, entre un 10% y un 25% de la población en los países industrializados padece rinitis alérgica, y el diagnóstico de asma se ha incrementado entre un 4% y un 10%.

“Hace décadas la alergia era una enfermedad poco frecuente. Ahora la alergia a pólenes puede afectar hasta al 40% de la población y curiosamente, pese a que hay más pólenes en el ámbito rural, los que se hacen nuevos alérgicos son los habitantes de las ciudades, donde se mezclan pólenes y contaminación”, comenta el doctor Félix Lorente, con motivo del XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) celebrado en Salamanca en 2014. En ese mismo Congreso se comunicó que más de 83.000 consultas de alergología se realizaron en Castilla y León en el año 2013. (<http://www.seaic.org/inicio/seaic/congresos>).

El 16 de mayo de 2015, la doctora Marcela Santaolalla Montoya, jefe de equipo de Alergología del Hospital Universitario Madrid Sanchinarro decía en ABC: “La prevalencia de las enfermedades alérgicas a nivel mundial es alta y no deja de aumentar. Aproximadamente de un 30 a un 40% de la población se encuentra afectada por alguna de ellas. Se estima que en España una de cada cuatro personas padece algún trastorno alérgico”. (<http://www.abc.es/familia-vida-sana/20150516/abci-razones-somos-alergicos-201505141356.html>).

Según el último estudio epidemiológico multicéntrico (Alergológica 2005) llevado a cabo en España por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC), sobre una muestra de 321 pacientes de Castilla y León, que acudían por primera vez a una consulta de alergología, la alergia al polen fue la causa del 58,6% de los casos de rinoconjuntivitis. En relación al porcentaje de tipos polínicos a los que estaban sensibilizados dichos pacientes, los resultados fueron de: 53,9 % a gramíneas, 14,1% a oleáceas, 8,6% a chenopodiáceas, 6,3% a cupresáceas y un 2,3% a plátanos de sombra, entre las más relevantes.

Según este mismo estudio, el polen de gramíneas es también la causa más frecuente de asma bronquial alérgico en nuestra Comunidad (el 47% de los pacientes manifiestan estos síntomas). En menor frecuencia están los sensibilizados a oleáceas (11,8%), artemisia (7,1%), cupresáceas (4,7%), *Platanus* y *Parietaria* (ambos 2,4%).

Actualmente todas las patologías alérgicas están en aumento y se considera que las manifestaciones clínicas oculares, rino-sinusales y bronquiales de alergia al polen constituyen, a nivel mundial, la tercera causa de enfermedades crónicas y así se recoge en la reciente declaración escrita, de 21-10-2013, de conformidad con el artículo 123 del Reglamento del Parlamento Europeo, sobre “el reconocimiento de la carga que representan las enfermedades alérgicas respiratorias” para la sociedad europea.

Aunque una de cada tres personas cree que es alérgica a algún alimento, la prevalencia real de la alergia alimentaria es tan sólo de un 2% en la población adulta. En la población infantil, la incidencia está entre el 3-7%, aunque la mayoría superan las alergias alimentarias antes de comenzar a ir al colegio. (<http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/seguridadalimentaria/alergias-alimentarias/alergias-intolerancias-alimentarias>).

A pesar de la frecuencia creciente sugerida de alergias y las cargas atribuidas de salud pública, las estimaciones de la incidencia real y la prevalencia son inciertas.

En Estados Unidos, encuestas a consumidores arrojan cifras de hasta un 30% de personas alérgicas (no confirmado clínicamente) a algún producto alimentario (Sloan & Powers, 1986).

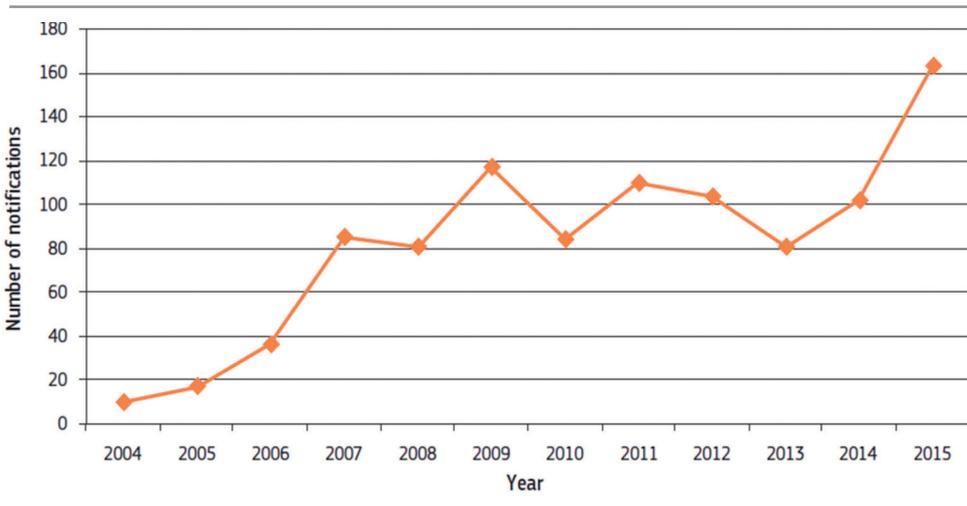
La comida es esencial para la vida humana, y es la forma más fácil de mantener y mejorar nuestra condición de salud. Sin embargo, la alergia alimentaria no es rara: 1 de cada 5 europeos sufre reacciones a los alimentos y 7 millones de europeos, en su mayoría menores de 25 años, son alérgicos a algún tipo de alimento, el 8% de los cuales sufre anafilaxia aguda, con resultado potencialmente fatal. Durante la última década, el número de niños alérgicos menores de 5 años con alergias se ha duplicado y las visitas a las salas de emergencia debido a la anafilaxia se han multiplicado por siete. (<http://www.efanet.org/food-labelling>).

Los numerosos casos notificados sobre alérgenos por el RASFF en 2015, que han aumentado desde 2004 (Figura 12), indican que se necesitan esfuerzos sustanciales para garantizar una mejor protección de los consumidores que padecen alergias alimentarias.

En 2015, en la UE son muchas las sustancias notificadas en relación con riesgos sobre alérgenos (Figura 13) y ha habido 137 notificaciones (Figura 14).

Figura 12.

Evolución de notificaciones sobre alérgenos en la UE. (RASFF, 2016).



No voy a explicar como es la vida cotidiana, el día a día, de un a persona alérgica. Únicamente les propongo un ejercicio de empatía: pónganse en el lugar de un niño o un adulto alérgico o un familiar y repases todas sus actividades diarias y las medidas preventivas que deben adoptar para evitar a los alérgenos “conocidos”.

Figura 13.

Sustancias notificadas y número de notificaciones en la UE en 2015.

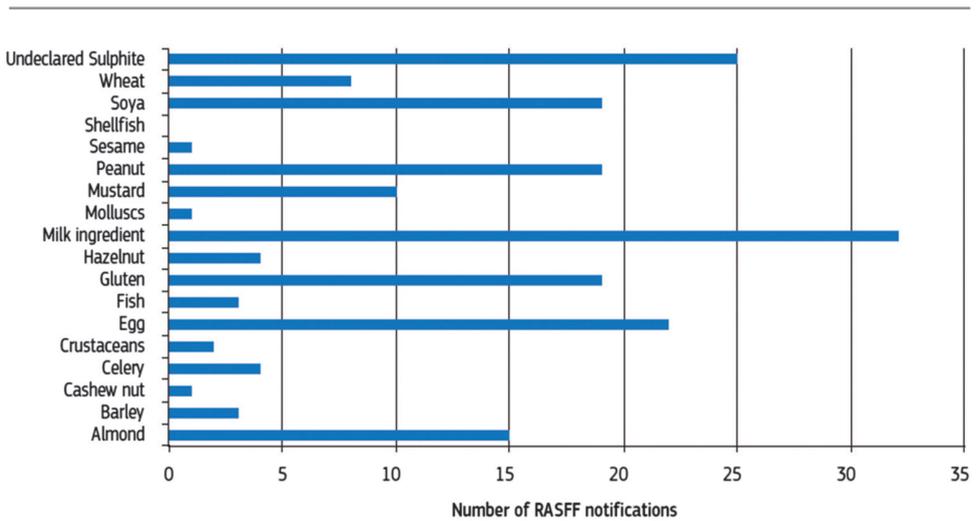


Figura 14.

Notificaciones por riesgos de la RASFF en 2015.



6. CONCEPTO DE ALÉRGENO

Alérgeno es una palabra compuesta por “alergia” y “geno”, que etimológicamente significa que causa o genera alergia.

Los alérgenos son sustancias antigénicas ambientales que al interactuar con el sistema inmunitario de individuos predispuestos ocasionan en éstos la llamada respuesta alérgica, la cual se caracteriza por la aparición de los anticuerpos IgE y las células Th2 antígeno-específicas. Es decir, los alérgenos son un subconjunto de los antígenos. Entonces, cualquier antígeno de tamaño suficiente para poseer al menos dos epítomos para linfocitos B (y por lo tanto, capaz de disparar la degranulación de mastocitos y basófilos) pudiera ser potencialmente alérgico.

Inicialmente el término alérgeno se refería a lo que hoy denominamos fuentes de alérgenos, es decir, polen, ácaros, mohos, alimentos, etc. Hoy se sabe que cada una de esas fuentes tiene varios componentes o moléculas, designados como alérgenos, cada uno de los cuales es capaz de provocar una reacción alérgica de Tipo I, mediada por IgE, según la clasificación de Gell y Coombs.

De los componentes del grano de polen los que son susceptibles de ser alérgenos polínicos son las proteínas enzimáticas o no, las glucoproteínas o las lipoproteínas de mediano y bajo peso molecular, concretamente las que tienen un peso comprendido entre 10 y 70 kDa (Guidos & Almeida, 2005; Suárez-Cervera & Seoane-Camba, 2005), extracelulares o intracelulares, que se difunden a través de la pared del polen cuando está en contacto con un medio húmedo o acuoso (Knox & Suphioglu, 1996). En su mayor parte son proteínas solubles en agua (lo cual facilita su absorción e interacción con las mucosas) y de gran estabilidad ambiental (hace posible su acumulación en el ambiente y por lo tanto, altos niveles de exposición). Los aeroalérgenos suelen formar partículas de pequeño tamaño (alrededor de 20 μm) fácilmente suspendibles en el aire y capaces de penetrar hasta las vías respiratorias bajas.

Estos alérgenos han sido localizados en cavidades tanto de la exina, como de la intina, además de en los orbículos o corpúsculos de Uebisch de familias tales como Betulaceae, Chenopodiaceae, Fagaceae, Poaceae, Polygonaceae y Urticaceae (Miki-Hirosige & al., 1994; Suárez-Cervera & al., 2003). También se han localizado alérgenos en distintos compartimentos de la célula vegetativa y de la célula generativa.

Los postulados de Thommen nos indican que para constituir un problema de importante repercusión clínica y de salud pública, los granos de polen deben cumplir una serie de características que son: contener antígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria mediada por IgE específica en los individuos sensibles, ser producidos en cantidades elevadas por plantas que crecen en abundancia y ser transportados fácilmente por la atmósfera a largas distancias.

Un individuo es alérgico, y por lo tanto propenso a padecer enfermedades alérgicas, cuando presenta una predisposición genética a desarrollar respuestas de hipersensibilidad frente a alérgenos que son inocuos para individuos que carecen de esa predisposición genética (García Hernández, 2010).

En la Figura 15 se hallan detallados los tipos de alérgenos más frecuentes según su procedencia:

Figura 15.
Tipos de alérgenos más frecuentes.

Tipos de alérgenos	Los más frecuentes
Ambientales	Polen, esporas, ácaros y otros
Alimentarios	En leche, huevos, frutos secos, etc.
Venenos de insectos	Picadura de avispa
Fármacos y haptenos	Penicilinas
Otros	Metales, látex

Nomenclatura de los alérgenos

La Bioquímica de los alérgenos es respaldada por un sistema de nomenclatura linneano, que es actualizado, aprobado y mantenido por el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (WHO/IUIS) (Chapman, 2008; Martínez-Fernández & al., 2011).

Esta nomenclatura de alérgenos se usa únicamente para las moléculas que inducen reacciones alérgicas mediadas por IgE en los seres humanos y sólo las que induzcan IgE específica en más del 5% de los pacientes.

De este modo los alérgenos se nombran a partir del binomio de la especie, con las tres primeras letras del género y la primera letra correspondiente a la parte específica. El nombre completo se escribe con la primera letra mayúscula y en tipo normal sin cursiva. El número arábigo que acompaña a las letras denota o el orden de identificación del alérgeno dado o bien su importancia en las enfermedades alérgicas (Martínez-Fernández & al., 2011), por ejemplo, los alérgenos de *Platanus acerifolia* Pla a 1, Pla a 2.

Una parte clave de la nomenclatura sistemática de la OMS/IUIS es que el alérgeno debe satisfacer criterios bioquímicos, que definen la estructura molecular de la proteína, y criterios inmunológicos, que definen su importancia como un alérgeno, demostrando su actividad antigénica tanto in vitro como in vivo.

Cada alérgeno tiene un número de acceso en bases de datos del Instituto Europeo de Bioinformática (Laboratorio Europeo de Biología Molecular) (EMBL-EBI; <http://www.ebi.ac.uk>), así por ejemplo, M57476 es el número para Lol p 1, X78813 para Phl p 1 y S38289 para Lol p 5b.

Clasificación de los alérgenos

Los alérgenos de polen fueron clasificados en 29 de las 7868 familias de proteínas (Radauer & Breiteneder, 2006).

Un gran grupo de alérgenos del polen pertenecen a las familias de las expansinas, las profilinas (proteínas que regulan el ensamblaje de filamentos de actina) y las proteínas ligantes de calcio o polcalcinas, mientras que la mayoría de los alérgenos de los alimentos procedentes de plantas pertenecen a las familias de las prolaminas, las cupinas o las profilinas. También se han descrito alérgenos con actividad ribonucleasa, que son inhibidores de la tripsina o están relacionados con el transporte de proteínas (Bufe & al., 1995; Steward & Thompson, 1996). Por ejemplo, Phl p 11 es un ácido polipéptido de 15,8 KDa que es inhibidor de la tripsina de soja (Marknell De Witt & al., 2002).

La clasificación de los alérgenos en familias de proteínas ayuda a predecir la reactividad cruzada, diseñar dispositivos integrales de diagnóstico, y evaluar el potencial alergénico de las nuevas proteínas. La búsqueda de homologías de secuencia ha incluido a los alérgenos en familias particulares de proteínas y ha proporcionado pistas importantes para conocer su función biológica.

Estas familias de proteínas más frecuentes están presentes en los siguientes cuatro grupos de alérgenos:

- En alérgenos de interior (ácaros, alérgenos de animales, cucarachas y esporas fúngicas): enzimas proteolíticas (proteasas de serina y cisteína), lipocalinas (proteínas de unión de ligandos lipofílicos), tropomiosinas, albúminas, proteínas de unión a calcio, inhibidores de la proteasa.
- En alérgenos de exterior (polen y las esporas de hongos): proteínas de la planta relacionadas con la patogénesis (o mecanismos de defensa de las plantas) (pathogenesis-related proteins o proteínas PR), pectatoliasas, β -expansinas, proteínas ligantes de calcio (polcalcinas), inhibidores de la tripsina (Aalberse & Rob, 2000; Gadermaier & al., 2004; Radauer & Breiteneder, 2006; Chapman, 2008).
- En alérgenos alimentarios (frutas, verduras, frutos secos, leche, huevos, mariscos y pescados): proteínas de transferencia de lípidos (LTP), profilinas, proteínas de almacenamiento de semillas, lactoglobulinas, caseínas, tropomiosinas, parvalbúminas, etc. (Vieths & al., 2002; Breiteneder & Radauer, 2004; Chapman & al., 2007).
- En alérgenos inyectados (venenos de insectos y algunas proteínas terapéuticas): fosfolipasas, hialuronidasas, proteínas relacionadas con la patogénesis, asparaginasa.

Atendiendo a criterios de “frecuencia” (prevalencia de las IgE específicas) y de “potencia” (valor medio de las IgE específicas) los alérgenos se clasifican en:

- Alérgenos principales o mayores: aquellos que provocan reacción en la mayoría de los pacientes, mayor del 90% en la prueba del pinchazo o Prick test, o mayor del 50% mediante la técnica CRIE o cuantificación de la Ig E específica.
- Alérgenos menores: aquellos que, sin embargo tienen un efecto importante sólo en un número pequeño de pacientes (10% o menos) o un efecto bajo en un número grande de pacientes.

Desde hace años se han conocido varias estructuras cristalográficas de alérgenos, las cuales han servido para realizar los primeros análisis comparativos entre ellos. Las primeras estructuras de alérgenos aparecidas en el PDB (Protein Data Bank) tenían en común ser esféricas y elípticas (Rouvinen & al., 1999). Posteriormente, se realizó una clasificación en base a los plegamientos de estructura secundaria predominantes (Figura 16).

A pesar del mayor conocimiento adquirido en los últimos años sobre la estructura y función de los alérgenos, poco se sabe de las razones por las cuales ciertas proteínas, y no otras, actúan como alérgenos. En general, la

estabilidad estructural es importante para su permanencia en el medio ambiente antes de ser inhalados, en el caso de los alérgenos al polen; o bien la resistencia al calor y a la proteólisis digestiva en el caso de los alérgenos alimentarios.

El límite inferior lo determina el mínimo grado de complejidad molecular necesario para que sea una molécula inmunogénica y el límite superior la capacidad para atravesar la membrana de las mucosas (Mygind & al., 1996). Además, han de ser proteínas muy solubles y estables en los fluidos corporales. Así, vemos que la capacidad de un material biológico para inducir alergia guarda relación directa con su grado de accesibilidad al organismo. Por ello, los alérgenos más comúnmente asociados a enfermedades atópicas son los inhalados (aeroalérgenos) y los ingeridos (alérgenos alimentarios).

Muchas proteínas que actúan en el proceso de hidratación del grano de polen y crecimiento del tubo polínico, que de manera natural ocurre en la superficie del estigma y que tiene como finalidad obtener el éxito en los primeros momentos de la germinación, tienen actividad enzimática y son alérgenos. Estas proteínas son: las pectatoliasas, la poligalacturonasa, los inhibidores de la invertasa y las proteínas transportadoras de lípidos (Suárez-Cervera & al., 2008).

En granos de polen de diferentes familias se ha conseguido purificar numerosos alérgenos (Chapman, 2008; Postigo & al., 2009).

Sin embargo, no se ha encontrado ninguna característica molecular común que marque una proteína para definirla como alérgeno (Aalberse & Rob, 2000).

Figura 16.

Clasificación de los alérgenos según plegamiento (Aalberse & Rob, 2000).

Familia	Plegamiento de la estructura secundaria	Alérgenos
Tipo 1	Hojas β antiparalelas	Familia de las Inmunoglobulinas Grupo 1,2, 3 y 11 de las Poaceae Grupo 2, 3, 6 y 9 de los ácaros Serín-proteasa Ole e 1
Tipo 2	Hojas β antiparalelas íntimamente asociadas a una o más hélices α	Grupo 1 de los árboles Lipocalina B-lactoglobulina Can f 1, Can f 2 Bos d 1 Equ c 1 Profilinas Bla g 2
Tipo 3	Hojas β y hélices α poco asociadas	Grupo 1 de los ácaros Lisozima-Lactoalbúmina Grupo 5 de los vegetales Grupo 4 de las Poaceae Grupo 7 de los árboles Fosfolipasa A2
Tipo 4	α -hélice	Proteína de transferencia lipídica inespecífica Hemoglobina de insectos Calmodulina Bet v 4 Phl p 7 Albúmina sérica
Tipo 5	Otras estructuras	Amb e 1, Amb e 2 Cry j 1 Ovoalbúmina Amb e 5, etc...

7. CONCEPTO DE PANALÉRGENO

7.1. CONCEPTO DE PANALERGENO

Es bien conocido que ciertas sensibilizaciones a aeroalérgenos están significativamente asociadas a diversas alergias alimentarias. Algunas de estas asociaciones, que son muy importantes desde el punto de vista clínico, se suelen denominar como *síndromes*. Entre ellas destaca el síndrome de alergia polen-alimentos, el síndrome látex-frutas, la reactividad cruzada entre proteínas de leche de vaca y leche de otras especies, o entre las gambas y otros crustáceos, o entre los alérgenos mayores de gramíneas (Lol p 1 y Lol p 5) con patata y kiwi, etc.

En la práctica clínica diaria es frecuente observar como niños y adultos alérgicos a frutas, frutos secos, hortalizas, legumbres o verduras, presentan sensibilizaciones a más de un alimento, no siempre perteneciente a la misma familia. Además, muchos de ellos son también alérgicos a distintos tipos de polen, según la aerobiología de la zona (Bircher & al., 1994; Ghunaim & al., 2005). Estas asociaciones son debidas a la reactividad cruzada existente entre alérgenos de polen y alérgenos de alimentos vegetales.

Una molécula alergénica contiene un número determinado de **epítomos** (determinantes antigénicos), que pueden ser continuos o discontinuos, dependiendo de si están formando una secuencia continua en la estructura primaria de la proteína o si su proximidad está determinada por la estructura tridimensional de la misma (Huecas, 2001).

La reactividad cruzada es un proceso por el cual las IgEs de un paciente producidas frente a un determinado alérgeno, pueden ser reactivas frente a otro alérgeno con el que el individuo no ha entrado previamente en contacto. Para que se produzca reactividad cruzada entre dos o más alérgenos, es necesario que haya una similitud estructural entre ellos, luego todas aquellas proteínas homólogas, presentes en distintas fuentes biológicas, serían candidatas para presentar reactividad cruzada. En la reactividad cruzada pueden estar implicados determinados epítomos que comparten distintos alérgenos sin que la similitud estructural en el resto de la proteína sea elevada (Vieths & al., 2002; Ferreira & al., 2004; Bonds & al., 2008). La reactividad cruzada es rara cuando la identidad de los alérgenos implicados es inferior al 50% y, en la gran mayoría de los casos, requiere una homología superior al 70% (WHO, 2003).

A las proteínas con un alto nivel de similitud estructural o funcional, sumamente conservadas entre especies diferentes se les denomina panalérgenos, se encuentran en diferentes fuentes alérgicas y son responsables de fenómenos de reactividad cruzada, especialmente entre alérgenos respiratorios y alimentarios (incluso, en ocasiones, de géneros y familias taxonómicas muy distantes). Son panalérgenos las profilinas, las polcalcinas, las proteínas de transferencia de lípidos y el cluster de Bet v 1, entre otros.

Algunas especies de polen pueden estar implicadas en alergias cruzadas con alérgenos alimentarios pertenecientes a las mismas familias de proteínas principales encontradas en las plantas y por lo tanto presentes en todo el reino vegetal. Por lo tanto, un paciente puede parecer polisensibilizado, mientras que en realidad sólo se sensibiliza a una familia única de proteínas homólogas. Este es el caso, por ejemplo, de la proteína Bet v 1, el alérgeno principal en el polen de abedul que tiene proteínas homólogas que se encuentran en particular en las manzanas, o la proteína Pru p 3 encontrada en melocotones, cuyos homólogos se encuentran especialmente en el polen de Parietaria y Artemisia. La reacción alérgica a la ingestión de estas proteínas depende de la familia: la del polen de abedul PR10 (proteína relacionada con la patogénesis nº 10) se limita generalmente a un síndrome oral distinto al del polen de Parietaria LTP (proteína de transferencia de lípidos) que puede ser grave en el 20-30% de los casos. La mayor parte de las veces, la polinosis precede a una alergia alimentaria, pero no todos los pacientes sensibilizados a estos tipos de polen manifiestan síntomas clínicos de alergia cruzada con los alimentos (ANSES, 2014).

7.2. FAMILIAS DE PANALERGENOS

A continuación se describen las principales características de las familias de panalérgenos compartidos entre tipos de polen y/o alimentos de origen vegetal más relevantes en nuestro medio, tanto por su prevalencia como por su repercusión clínica en alguno de los casos.

7.2.1. Profilinas

Son proteínas citosólicas de unos 14 KDa de PM, muy conservadas a lo largo de la evolución y muy ubicuas en los organismos eucarióticos. Se unen a la actina y al fosfatidil-inositol y parecen involucrarse así en la transmisión de señales y la organización del citoesqueleto.

La primera profilina con capacidad alérgica en el polen de abedul (Bet v 2) fue descrita en 1991 (Valenta & al., 1991). Posteriormente, se han ido

identificando otras profilinas en múltiples tipos de polen (gramíneas, artemisa, olivo,...) y alimentos de origen vegetal (apio, zanahoria, melocotón, avellana, melón, sandía, manzana, pera, tomate,...) (Valenta & al., 1992; Van Ree & al., 1992).

Las profilinas pertenecientes a especies del reino vegetal (polen, alimentos, látex) poseen una gran homología en su secuencia de aminoácidos, llegando a presentar el 70-85% de secuencias idénticas entre ellas. (Breiteneder & Radauer, 2004). Esta que explica la reactividad cruzada y permite el uso de uno de los componentes como referencia del resto.

Al tratarse de proteínas lábiles, que no resisten elevadas temperaturas ni el proceso de digestión péptica, no son capaces de inducir sensibilización a través de la vía digestiva. La sensibilización primaria ocurre vía inhalatoria y frente a los tipos de polen característicos de la zona. Posteriormente, la exposición a profilina de las frutas, generalmente sin pelar, a través de la mucosa oral, desencadena síntomas limitados a la cavidad oral conocidos como **síndrome de alergia oral** (SAO): prurito de labios, lengua, paladar y orofaringe asociado o no a angioedema leve en las mismas zonas. (Asero & al., 2003; Rodríguez-Pérez & al., 2003).

Se pueden definir dos patrones geográficos de sensibilización a profilina bien diferenciados:

- En el área mediterránea se ha demostrado la implicación de la profilina en pacientes alérgicos a polen de olivo y/o gramíneas que presentan síntomas orales tras la ingesta de determinadas frutas (fundamentalmente rosáceas como melocotón (Pru p 4). En esta zona, la frecuencia de sensibilización a profilina entre los pacientes alérgicos a rosáceas ronda el 40% y aumenta hasta un 75% en los casos de alergia a rosáceas y polinosis asociada (Blanco & al., 2007).
- Por el contrario, en el centro y norte de Europa las profilinas se encuentran implicadas en casos de polinosis por polen de abedul y síntomas de SAO con alimentos como apio (Api g 4), avellana (Cor a 2), manzana (Mal d 4), zanahoria (Dau c 4),... En estos casos, la relevancia clínica es escasa debido a que la sensibilización predominante en estos pacientes es a Bet v 1 con sus homólogos en las frutas. (Wensing & al., 2002). La sensibilización a Bet v 2 aumenta el número de positividades detectadas mediante pruebas cutáneas y/o test in vitro, pero no parece relacionarse con la expresión clínica de alergia a alimentos.

En algunos alimentos, las profilinas pueden comportarse como alérgenos mayores. Así, la clínica de SAO tras la ingesta de plátano, tomate, melón,

sandía o naranja deben considerarse un fiable indicador de sensibilización del paciente a profilinas (más del 75% de los casos de los pacientes con SAO por melón están sensibilizados a profilinas) (López-Torrejón & al., 2005).

Se debe pensar en una posible sensibilización a profilinas ante un paciente que presente pruebas cutáneas positivas a distintos tipos de polen no relacionados taxonómicamente y reforzar nuestra sospecha si además refiere SAO tras la ingesta de frutas como melón, sandía o naranja. En las pruebas cutáneas se emplea habitualmente la profilina de palmera (Pho d 2) y en lo referente a las frutas, es preferible realizar el estudio utilizando frutas frescas ya que, al tratarse de una proteína lábil, los extractos ofrecen menor rentabilidad. (Asero & al., 2008).

Para confirmar la sensibilización a profilina se recurre al diagnóstico por componentes. Las profilinas recombinantes de diversas fuentes, tanto r Bet v 2 (abedul) como r Ole e 2 (olivo) y r Phl p 12 (*Phleum*), han demostrado ser buenos marcadores de sensibilización y son, por ello, de los más utilizados en la práctica habitual. (Rodríguez-Pérez & al., 2003; Rodríguez & al., 2007; Canis & al., 2011).

7.2.2. Proteínas transportadoras de lípidos (LTPs)

Las LTP son proteínas de 90 a 95 aminoácidos y 9 Kda de peso que poseen una estructura muy compacta estabilizada por 4 puentes disulfuro. Estas características estructurales, les confieren una gran resistencia a la temperatura, pH ácido y digestión con pepsina, por lo que se comportan como verdaderos alérgenos alimentarios, capaces de inducir sensibilización por vía digestiva y, posteriormente, cuadros sistémicos tras la ingestión en los individuos sensibilizados. (Egger & al., 2010).

Las LTP están ampliamente distribuidas en el reino vegetal e intervienen en funciones esenciales como la formación de cutículas y la defensa frente a patógenos. (Salcedo & al., 2007). Sin embargo, la sensibilización a LTP está muy condicionada por los aspectos geográficos y depende, en gran medida, de factores como los hábitos nutricionales y los tipos de polen característicos de la zona. Además, al tratarse de proteínas implicadas en la defensa frente a agresiones externas, su concentración es mayor en la piel de los vegetales que en la pulpa y puede variar dependiendo del estado de maduración o de las condiciones en las que se cultiven y almacenen las frutas. (Sancho & al., 2008).

En los años 90, se identificaron como los alérgenos mayores de las frutas rosáceas en España e Italia (Lleonart & al., 1992; Pastorello & al., 1999), siendo los únicos alérgenos presentes en pacientes alérgicos a rosáceas, fun-

damentalmente melocotón, sin polinosis asociada (Fernández-Rivas & al., 1997). Posteriormente se han identificado proteínas pertenecientes a la familia de las LTP en otras frutas (kiwi, uva, naranja, mandarina, limón, plátano, mora, granada), frutos secos (avellana, nuez, semilla de girasol, castaña), leguminosas (cacahuete, lenteja, alubia), vegetales (tomate, lechuga, espárrago, apio, cebolla, zanahoria, brócoli, perejil, azafrán, nabo) y cereales (trigo, maíz, arroz, cebada, espelta) así como en tipos de polen (artemisa, parietaria,..) y látex. La existencia de una posible reactividad cruzada entre estas proteínas alergénicas explicaría, junto con las profilinas, las múltiples sensibilizaciones a alimentos vegetales y polen que podemos encontrar en nuestros pacientes.

El alérgeno causante de la sensibilización primaria en estos casos, es habitualmente el melocotón (Pru p 3) durante la etapa escolar. Hasta un 60% de los pacientes alérgicos a melocotón debutan antes de los 15 años. Dicha sensibilización parece producirse vía digestiva en la mayoría de los casos aunque el contacto cutáneo con la fruta podría inducir también respuestas de tipo IgE. La elevada concentración de Pru p 3 en la piel de melocotón, junto con sus particulares características vellosas son, probablemente, la causa de que la urticaria de contacto esté frecuentemente asociada a esta fruta y, a menudo, la primera manifestación alérgica que refieran los pacientes durante la anamnesis. No es infrecuente el antecedente de urticaria de contacto con la fruta sin pelar durante la primera infancia, antes de haber ingerido el melocotón, apareciendo la primera reacción generalizada tras la primera toma, lo que sugiere la posible sensibilización a Pru p 3 vía percutánea. (Fernández-Rivas & al., 2003).

Los síntomas más frecuentes en este grupo de pacientes son los relacionados con la ingesta de alimentos entre los que destaca el melocotón, la nuez y otros frutos secos. Además la mayoría de ellos reconocen las LTPs del polen de Artemisia y Plátano de sombra (Art V 3 y Pla a 3 respectivamente) que presentan reactividad cruzada demostrada con otras LTP de frutas y vegetales. De hecho, entre los pacientes alérgicos al melocotón sensibilizados a Pru p 3, aquellos que además estén sensibilizados a la LTP de artemisa (Art v 3) parecen reconocer un mayor espectro de epítomos de LTP pertenecientes a alimentos. Así, en zonas desprovistas de polen de abedul, la exposición a olivo, parietaria, plátano de sombra y artemisa junto con la ingesta de melocotón en edades tempranas, parece capaz de desencadenar la alergia a LTP (Díaz-Perales & al., 2000; Enrique & al., 2002).

Los pacientes alérgicos a LTP, presentan, en general, reacciones graves tras la ingesta de múltiples alimentos y, frecuentemente, el número de ali-

mentos capaces de desencadenar estas reacciones aumenta progresivamente a lo largo de la vida. Además, no debemos olvidar la estabilidad de las LTP y su resistencia a temperaturas elevadas, por lo que los alimentos cocinados y los preparados comerciales procesados (zumos, siropes,...) también pueden causar clínica de intensidad variable.

Además existen factores como el estrés, el ejercicio físico o la toma de antiinflamatorios, que facilitan la puesta en marcha de una reacción alérgica, habitualmente sistémica, cuando se dan de forma simultánea con el alimento problema. La práctica clínica nos muestra como no es infrecuente que un alimento se tolere sin incidentes en condiciones normales y sea causa de reacción en presencia de estos cofactores.

Para el diagnóstico de una posible sensibilización a LTP, actualmente se dispone de extracto purificado de Pru p 3 para la realización de pruebas cutáneas y Pru p 3 recombinante para determinación de IgE específica *in vitro*.

Desde el punto de vista terapéutico, debe mencionarse la comercialización de extracto de melocotón, cuantificado en unidades de masa de Pru p 3, para inmunoterapia sublingual en pacientes alérgicos a melocotón.

7.2.3. *Cluster Bet v 1*

Son proteínas relacionadas con patogénesis, con funciones de defensa de las plantas.

Varias de las nuevas familias de alérgenos vegetales (principalmente de frutas, hortalizas y polen) descritas en los últimos años pertenecen a las denominadas proteínas de defensa o PRs (Pathogenesis Related) (Salcedo & al., 1999). Estas proteínas están implicadas en los mecanismos de defensa (inducidos o constitutivos) que poseen las plantas frente al ataque de plagas y patógenos. Su actividad antifúngica, antibacteriana o insecticida en ensayos *in vitro*, su inducción *in planta* por la interacción con estos organismos, y/o una mayor resistencia de plantas transgénicas con niveles altos de expresión del transgen, han sustentando su potencial papel en protección vegetal (Shewry & Lucas, 1997; Melchers & Striver, 2000).

Estas PRs pueden incrementar su expresión en respuesta a ciertos factores externos, lo cual conduce a la hipótesis de que las plantas tratadas con determinados productos químicos pudieran ser más alérgicas que las cultivadas y maduras por métodos naturales (Hanninen & al., 1999).

Se caracterizan por no presentar resistencia al calor o a la digestión proteica (se toleran cocinados). Son causantes de reacciones leves-moderadas,

siendo el Síndrome de Alergia Oral lo más frecuente. En el Norte de Europa están relacionadas con alergia a frutas y vegetales.

Los alérgenos representativos son: Abedul (Bet v 1), Cacahuete (Ara h 8), Soja (Gly m 4), Melocotón (Pru p 1), Manzana (Mal d 1), Avellana (Cor a 1), Apio (Api g 1.01), Kiwi (Act d 8) y Zanahoria (Dau c 1).

7.2.4. Polcalcinas

Son proteínas ligadoras de Calcio, con posible función en el control del nivel de calcio intracelular durante la germinación. Están presentes en muchos tipos de polen pero no en alimentos vegetales.

Los alérgenos más representativos son: Abedul (Bet v 4) y Gramíneas (Phl p 7).

7.2.5. Taumatinas

Un segundo grupo de proteínas de defensa (familia PR-5) implicadas en alergia son las taumatinas. Se han localizado miembros de esta familia de 23-30 kDa con capacidad de ligar IgE específica en frutas (manzana, cereza, etc.) y especias (pimienta) y polen.

Son proteínas con funciones de defensa antifúngica, resistentes a calor y a la digestión proteica.

Los alérgenos representativos son: Kiwi (Act d 2), Manzana (Mal d 2), Cereza (Pru av 2), Melocotón (Pru p 2) y Ciprés (Cup a 3).

7.2.6. Quitinasas

Dentro de la familia de proteínas de unión a quitina o quitinasas, a las que pertenecen la heveína y sus homólogos, responsables de la alergia al látex y del síndrome látex-frutas, las quitinasas tipo I son panalérgenos vegetales y son termolábiles.

Las quitinasas de tipo I son alérgenos principales de aguacate, castaña y plátano, tres de los alimentos más asociados clínicamente con el síndrome látex-frutas. Los alérgenos purificados tienen un alto grado de similitud de secuencia, y unos dominios N-terminales estrechamente relacionados con la heveína de látex.

Otra serie de alimentos, relacionados en distinta medida con la alergia a látex, como chirimoya, fruta de la pasión, kiwi, papaya, mango, tomate y

trigo, contienen también putativas quitinasas de tipo I que son reconocidas por sueros de pacientes alérgicos con el síndrome látex-frutas. Estas enzimas parecen ser los panalérgenos responsables de las reacciones cruzadas descritas en dicho síndrome.

Actualmente, las quitinasas están clasificadas en las familias PR-3, PR-4, PR-8 y PR-11 de proteínas de defensa (Van Loon & Van Strien, 1999).

7.2.7. Tropomiosinas

Las tropomiosinas son proteínas termoestables e hidrosolubles, lo que las hacen resistentes al calor y con capacidad de evaporación. Por ello, la cocción no altera su poder alérgico y su evaporación puede producir síntomas respiratorios o cutáneos.

Las tropomiosinas forman una familia de proteínas presentes en las células de vertebrados y no vertebrados. Sólo son alérgicas las tropomiosinas de los invertebrados. Se han identificado tropomiosinas alérgicas en los crustáceos y en los moluscos, y también en otros invertebrados no comestibles, como los ácaros del polvo, la mosca de la fruta o las cucarachas, con un importante grado de similitud entre todas ellas. La tropomiosina, como alérgeno común a todos estos animales, es la base de las asociaciones de la alergia a los crustáceos y moluscos entre sí, y con la alergia respiratoria a los ácaros.

8. DEFINICIÓN DE SALUD PÚBLICA

8.1. CONCEPTO DE SALUD

La concepción de salud y enfermedad, así como la concepción de la población ha ido cambiando y evolucionando históricamente respondiendo a los cambios en el contexto socio-político.

La importancia que los cambios que el concepto de Salud ha sufrido en los últimos años va más allá de un mero ejercicio académico, ya que el concepto de Salud marcará la cualidad de los indicadores sanitarios (la forma de medir la salud), establecerá la amplitud de las demandas de la población en relación a su salud y definirá las competencias de los profesionales de salud.

El concepto de salud ha pasado por una serie de etapas:

1. El Concepto clásico o negativo, define la salud como "*Ausencia de enfermedades e invalideces*". Esta concepción, aún en la mente de muchos profesionales y gran parte de la población tiene la ventaja de la sencillez de la elaboración de indicadores de salud que se limitarán al cálculo de medidas de frecuencia de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, tiene aspectos negativos como son:
 - La necesidad de trazar el límite entre lo normal y lo patológico, límites que varían a lo largo del tiempo.
 - Las definiciones negativas, no son útiles en ciencias sociales.
 - Indica implícitamente un punto de vista médico y por tanto obstaculiza la toma de responsabilidades global de los problemas sanitarios.
2. El Concepto subjetivo o perceptivo es una etapa que comienza con la muy conocida definición, que figura en la carta fundacional de la OMS (1946): "*La salud es el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solo la ausencia de enfermedades o invalideces*" (OMS).

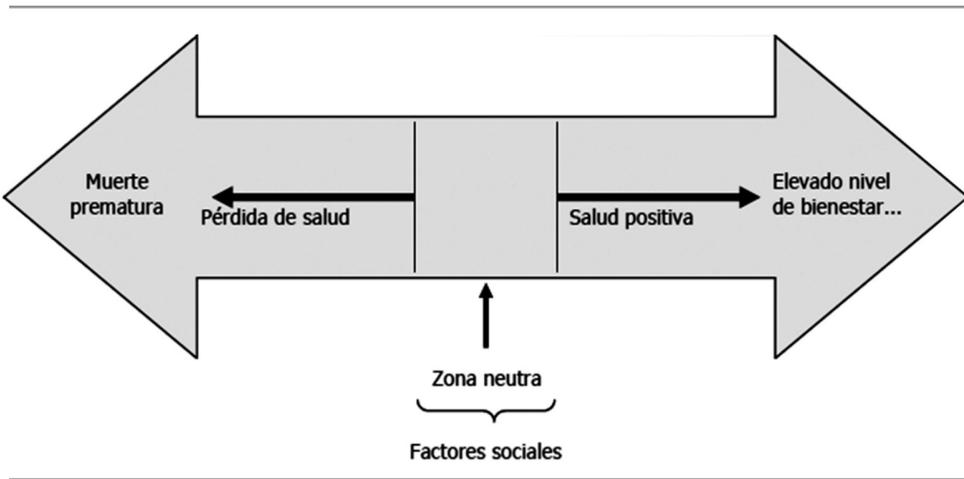
Este concepto presenta aspectos innovadores, como que se define por primera vez la salud en términos positivos e incorpora por primera vez las áreas mental y social. Pero también presenta aspectos negativos, ya que equipara salud a bienestar y limita por tanto la salud a la percepción subjetiva de los individuos, ya que es utópica (se trata más bien de un deseo que de una realidad), porque es una definición estática al no admitir diferentes

grados de salud y porque es subjetiva, no haciendo referencia a la capacidad funcional del individuo.

3. El Concepto funcional (objetivo) es el polo opuesto al anterior y se centra básicamente en identificar la salud con la capacidad de los individuos para cumplir sus funciones sociales. Así la definición de Lifson: *“La salud es el grado con el cual las funciones del ser humano pueden ser cumplidas en ausencia de dolor”* o la definición de Parsons: *“La salud es el estado de capacidad óptima de un individuo para el cumplimiento eficaz de los roles y las tareas para las que ha sido socializado”*.
4. Las definiciones mixtas reúnen los aspectos de la salud contenidos en las anteriores y corrige el concepto de salud como un “estado”. Así, Milton Terris sugiere que hay distintos grados de salud como los hay de enfermedad. Afirma que la salud tendría dos polos: uno subjetivo, la sensación de bienestar, y otro objetivo y mensurable, la capacidad de funcionamiento, detectable en distintos grados. De acuerdo con estas ideas modifica la definición de la OMS y define la salud como *“un estado de bienestar físico, mental y social con capacidad de funcionamiento, y no sólo la ausencia de enfermedad”*.
5. El concepto continuo salud-enfermedad. Según la primera aproximación de Milton Terris, la salud y la enfermedad formarían un continuo en que la enfermedad ocuparía el polo negativo, en cuyo extremo estaría la muerte, y la salud ocuparía su polo positivo, en cuyo extremo se situaría el óptimo de salud (según la definición de la OMS). En el centro habría una zona neutra donde sería imposible separar lo normal de lo patológico, pues ambas situaciones coexisten. Tanto en el polo positivo (salud) como en el negativo (enfermedad) podrían distinguirse diferentes gradaciones de salud o enfermedad. Sin embargo, con un enfoque más realista, el óptimo de salud es difícilmente alcanzable y la muerte es inevitable, y por ello estos términos son sustituidos posteriormente por los de «elevado nivel de bienestar y funcionamiento» y «muerte prematura».

Tanto la salud como la enfermedad son altamente influenciables por factores sociales, culturales, económicos y ambientales. Todos estos factores actúan sobre la zona neutra del continuo, provocando la evolución hacia la salud o hacia la enfermedad, positiva o negativamente, de acuerdo con su mala o buena calidad, según se esquematiza en la Figura 17. Así el concepto actual de salud sería por tanto, *“El logro del más alto nivel de bienestar físico, mental, social y de capacidad de funcionamiento que permitan los factores sociales en que vive inmerso el individuo y la colectividad”*.

Figura 17.
Concepto continuo salud-enfermedad.



Durante los años setenta aparecen varios modelos que intentan explicar la producción o pérdida de salud y sus determinantes, entre los que destacan el modelo holístico de Laframboise (1973).

El esquema de Laframboise fue desarrollado por Marc Lalonde, ministro de Sanidad canadiense, en el documento *Nuevas perspectivas de la salud de los canadienses* (1974). Según Lalonde, el nivel de salud de una comunidad estaría influido por cuatro grandes grupos de determinantes:

- Biología humana (constitución, carga genética, desarrollo y envejecimiento).
- Medio ambiente (contaminación física, química, biológica, psicosocial y sociocultural).
- Estilos de vida y conductas de salud (drogas, sedentarismo, alimentación, estrés, violencia, conducción peligrosa, mala utilización de los servicios sociosanitarios).
- Sistema de asistencia sanitaria (mala utilización de recursos, sucesos adversos producidos por la asistencia sanitaria, listas de espera excesivas, burocratización de la asistencia).

En el momento actual, se asume que todos los factores que integran los determinantes de salud son modificables. Algunos como la biología hu-

mana, que en 1974 se consideraban poco influenciables, pueden modificarse hoy gracias a los nuevos descubrimientos genéticos y los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos basados en la biotecnología. Además, cada día se conoce mejor su participación en muchos procesos (cáncer, diabetes, Alzheimer, artritis, cardiovasculares, malformaciones congénitas, alergias, etc.) y por tanto la responsabilidad que se les atribuye como causa de salud y enfermedad está incrementándose.

Los factores que constituyen el grupo 2 (medio ambiente) y el 3 (hábitos de vida y conductas de salud) en ocasiones son difícilmente separables.

El tercer determinante del grupo de *Lalonde* lo constituyen los hábitos de salud o estilos de vida. Se trata de comportamientos que actúan negativamente sobre la salud, a los que el hombre se expone voluntariamente y sobre los que podría ejercer un mecanismo de control. Es el grupo que más influencia tiene sobre la salud. Entre los más importantes destacan:

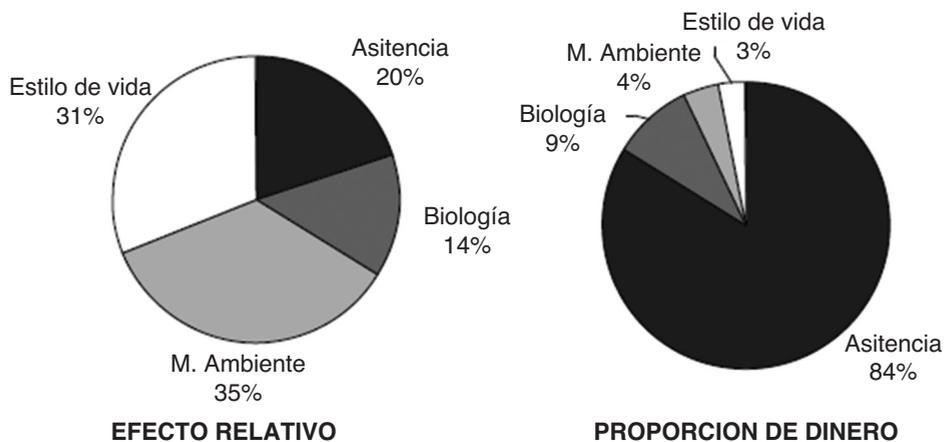
- Consumo de drogas: institucionalizadas (tabaco, alcohol) prohibidas (cocaína, marihuana, heroína), fármacos psicoactivos.
- Sedentarismo y falta de ejercicio.
- Mala alimentación con consumo excesivo de azúcares y grasas de origen animal.
- Situaciones psíquicas morbígenas; estrés, violencia, conducta sexual insana, conducción peligrosa.
- Mala utilización de los cuidados médicos.

El cuarto y último determinante del esquema de salud de *Lalonde* es la organización de los cuidados de salud. Cita como posibles efectos negativos sobre la salud la mala organización de los cuidados de enfermería, la inadecuada praxis Médica, el mal uso y abuso de los medicamentos, la producción de sucesos adversos. En ellos incluye como productores de salud o enfermedad, además de los referidos, los cuidados odontológicos, la optometría, la quiropráctica y la podología.

Cuando, pocos años después, *Lalonde* valora la adecuación entre el gasto sanitario y los distintos determinantes de salud, comprueba la inadecuación del reparto (Figura 18).

Pocos años después, *Dever* valora para los Estados Unidos la distribución de la mortalidad y la distribución del gasto sanitario entre los distintos determinantes. El sistema sanitario es responsable del 11% de la mortalidad y

Figura 18.
Inadecuado reparto del gasto sanitario según Lalonde.



gasta el 90,6% del presupuesto sanitario. Los estilos de vida causan un 43% de mortalidad y el gasto sanitario es del 1,2%. El medio ambiente produce el 19% de la mortalidad y genera un gasto sanitario del 1,5%. Por último, la biología humana es origen del 27% de la mortalidad y del 6,9% del gasto sanitario.

Los problemas de la población son mucho más amplios. Incluyen no sólo la parte visible del iceberg (aquellos pacientes que acuden al sistema) sino también su parte oculta (aquellos que no acuden al sistema, así como aquellos que, aun estando sanos, son vulnerables a la enfermedad y cuya vulnerabilidad podría eliminarse o reducirse con la intervención del sistema de salud). El sujeto de intervención del sistema de salud es, pues, todo el iceberg — toda la población — y no sólo la parte visible (Figura 19).

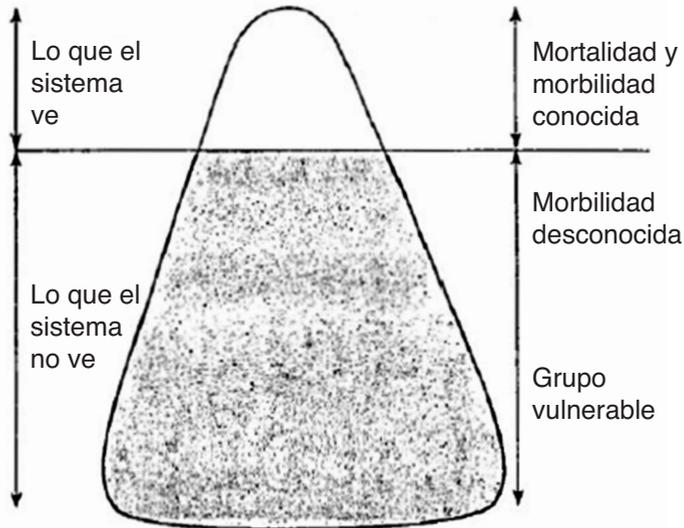
8.2. CONCEPTO DE SALUD PÚBLICA

¿Qué es Salud Pública?

Una pregunta que no es fácil responder. Una respuesta válida es que Salud Pública es la actividad encaminada a mejorar la salud de la población.

El concepto de salud pública ha cambiado a lo largo de la historia de la humanidad de acuerdo con la comprensión de la realidad y de los instru-

Figura 19.
El iceberg de la Enfermedad.



mentos de intervención disponibles. La complejidad de la salud pública en el mundo actual, hace de ella un poliedro de muchos y cambiantes lados que justifican la variedad de miradas con que lo reconocemos, manifestadas en las múltiples maneras de definirlo y actuar sobre él, incluso en el uso de expresiones sustitutivas o complementarias referentes al todo o a las partes del tema, como por ejemplo, la medicina social, la salud comunitaria, etc.

En los años 20, Winslow propuso una definición, que es la adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), muy amplia, que incluye la mayor parte de los elementos de la salud pública en el momento actual, a pesar de haber sido dada hace más de 90 años; su énfasis está dirigido hacia la enfermedad y en el paradigma higiénico/ sanitario hegemónico en la época, aunque incorpora la dimensión social de la salud y la naturaleza colectiva de la actuación de la salud pública.

Definición de Winslow: *“La salud pública es la ciencia y el arte de prevenir las enfermedades, prolongar la vida, fomentar la salud y la eficiencia física y mental, mediante el esfuerzo organizado de la comunidad para:*

- 1) El saneamiento del medio;
- 2) El control de las enfermedades transmisibles;

- 3) La educación de los individuos en los principios de la higiene personal;
- 4) La organización de los servicios médicos y de enfermería para el diagnóstico precoz y el tratamiento preventivo de las enfermedades;
- 5) El desarrollo de los mecanismos sociales que aseguren a todas las personas un nivel de vida adecuado para la conservación de la salud, organizando estos beneficios de tal modo que cada individuo esté en condiciones de gozar de su derecho natural a la salud y a la longevidad”.

En 1974, Hanlon propone la siguiente definición: *“La salud pública se dedica al logro común del más alto nivel físico, mental, y social de bienestar y longevidad, compatible con los conocimientos y recursos disponibles en un tiempo y lugar determinados”*. Busca este propósito como una contribución al efectivo y total desarrollo y vida del individuo y su sociedad.

En 1991, Piédrola Gil estableció la siguiente definición que incorpora de manera específica el área de la restauración de la salud. La idea de centrar el concepto de salud pública en la salud de la población viene adquiriendo fuerza y consenso crecientes y son muchas las contribuciones en ese sentido.

Definición de Piédrola Gil: *“La Salud Pública es la ciencia y el arte de organizar y dirigir los esfuerzos colectivos destinados a proteger, promover y restaurar la salud de los habitantes de una comunidad”*.

En 1992, Frenk, propuso delimitar mejor un nuevo campo científico para la salud pública; así, desarrolló una tipología de investigación, diferenciando los niveles de actuación individual y subindividual, donde se concentran la investigación biomédica y la investigación clínica, con relación al nivel poblacional, que toma como objetos de análisis las condiciones (investigación epidemiológica) y las respuestas sociales frente a los problemas de salud (investigación en sistemas de salud, políticas de salud, organización de sistemas de salud, investigación en servicios y recursos de salud). La definición de Salud Pública que utilizó se basa en el nivel de análisis.

Definición de Frenk: *“A diferencia de la medicina clínica, la cual opera a nivel individual, y de la investigación biomédica, que analiza el nivel subindividual, la esencia de la salud pública consiste en que adopta una perspectiva basada en grupos de gente o poblaciones”*.

En el mismo año, Milton Terris prescribía cuatro tareas básicas para la teoría y práctica de la “Nueva Salud Pública”: prevención de las enfermedades no infecciosas, prevención de las enfermedades infecciosas, promoción de la salud, mejora de la atención médica y de la rehabilitación. Este

autor actualizó la clásica definición de Salud Pública elaborada por Winslow en la década del veinte, en los siguientes términos.

Definición de Terris: *“Salud Pública es el arte y la ciencia de prevenir la enfermedad y la incapacidad, prolongar la vida y promover la salud física y mental mediante esfuerzos organizados de la comunidad”*.

También en 1992, Testa, a partir de una reflexión sobre las políticas sociales, y buscando un redimensionamiento teórico de la salud como “campo de fuerza” y de aplicación de la ciencia, reconocía a “la salud pública en tanto práctica social, por lo tanto, como construcción histórica”.

El área de la salud, inevitablemente referida al ámbito colectivo-público-social, ha pasado históricamente por sucesivos movimientos de recomposición de las prácticas sanitarias derivadas de las distintas articulaciones entre sociedad y Estado que definen, en cada coyuntura, las respuestas sociales a las necesidades y a los problemas de salud. Pero si las proposiciones de las políticas de salud y las prescripciones de la salud pública son contextualizadas en un “campo de fuerza”, otros sentidos y significados pueden ser extraídos de esa retórica.

La definición actual es: *La Salud Pública es la práctica social integrada que tiene como sujeto y objeto de estudio, la salud de las poblaciones humanas y se la considera como la ciencia encargada de prevenir la enfermedad, la discapacidad, prolongar la vida, fomentar la salud física y mental, mediante los esfuerzos organizados de la comunidad, para el saneamiento del ambiente y desarrollo de la maquinaria social, para afrontar los problemas de salud y mantener un nivel de vida adecuado.*

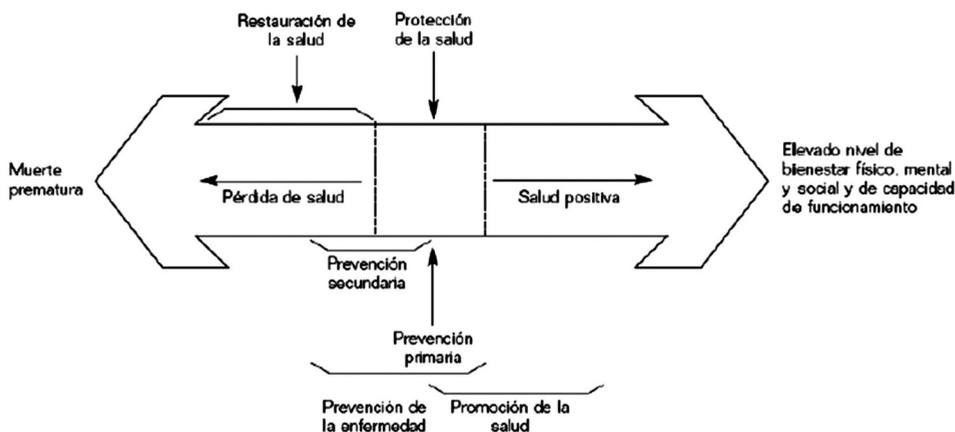
La Salud Pública integra diversas disciplinas como la Ingeniería Sanitaria, la Veterinaria, la Psicología, la Economía, la Antropología, la Administración en salud, la Demografía, la Sociología, la Estadística, la Ciencia Política, las Ciencias de la Salud, la Medicina, la Ingeniería de Sistemas, la Biología, la Ecología, la Epidemiología, la Seguridad Alimentaria, la Sanidad Ambiental, etc.

Las acciones de salud pública adaptadas al concepto continuo salud-enfermedad se pueden resumir en: protección de la salud, prevención de la enfermedad, promoción de la salud y restauración de la salud (Figura 20).

Las acciones de protección de la salud están dirigidas al control del medio ambiente en su sentido más amplio; se trata de prevenir los riesgos biológicos, físicos o químicos respecto a la salud del hombre y comprende las acciones dirigidas a la protección del medio ambiente en los supuestos

Figura 20.

Acciones de salud pública adaptadas al continuo salud-enfermedad.



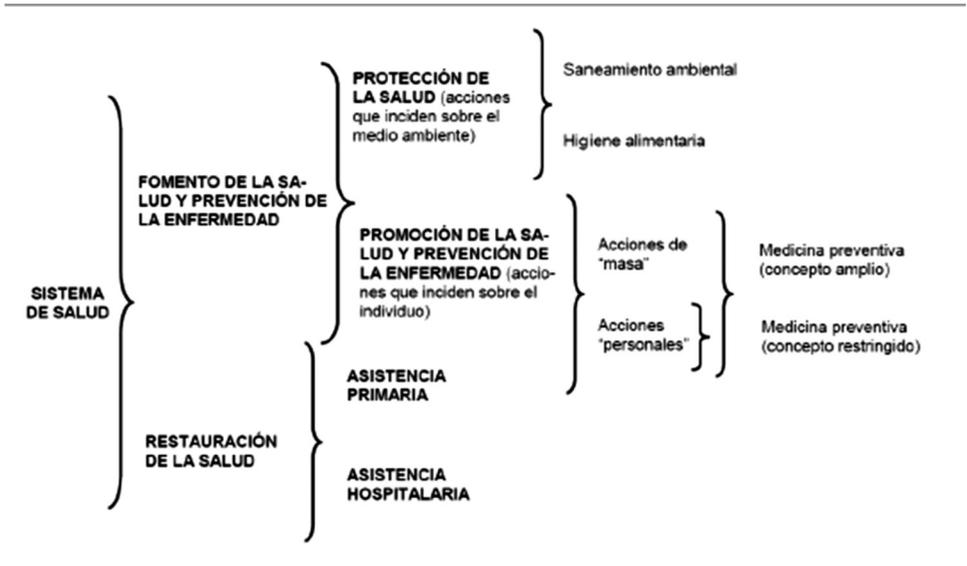
de sanidad ambiental e higiene de los alimentos o seguridad alimentaria (Figura 21). Se basan en conocimientos científicos aportados por ciencias afines a la medicina y son desarrolladas por profesionales sanitarios pertenecientes a distintas disciplinas: médicos, veterinarios, farmacéuticos, licenciados en ciencias ambientales, técnicos en higiene y seguridad en el trabajo, bromatólogos, químicos, etc.

La promoción de salud y la prevención de la enfermedad comprenden aquellas actividades dirigidas al fomento y a la defensa de la salud y prevención de la enfermedad mediante acciones que actúan individual o colectivamente sobre las personas. Comprende métodos eficaces de prevención primaria y secundaria (inmunizaciones, educación sanitaria, consejo sanitario, pruebas de detección).

En un sentido amplio, se entiende por **Prevención** "cualquier medida que permita reducir la probabilidad de aparición de un afección o enfermedad, o bien interrumpir o aminorar su progresión".

Así pues, en relación con la prevención de las alergias, las acciones de Salud Pública son acciones que inciden sobre el medio ambiente, es decir de Protección de la Salud, en sanidad ambiental y en seguridad alimentaria.

Figura 21.
Acciones de Salud Pública.



9. AEROBIOLOGÍA

9.1. DEFINICIÓN DE AEROBIOLOGÍA

La Aerobiología es una ciencia que analiza la liberación, retención, dispersión, deposición e incidencia atmosférica de esporas, granos de polen y otros microorganismos aerovagantes. Los estudios aerobiológicos son complejos y necesitan de la colaboración de especialistas de numerosas disciplinas; de hecho, Edmonds (1973) indicó que la aerobiología es una ciencia de integración que puede ser considerada como la ecología del aire.

El término aerobiología fue acuñado por Meier en los años 30 del siglo pasado y ha sido adoptado para referirse a la disciplina que se ocupa del estudio de los organismos vivos aerotransportados, su diversidad, modos de vida, dependencia y, al mismo tiempo, repercusión en el entorno.

En la actualidad comprende el estudio tanto de partículas bióticas (con un rango muy amplio en el que se incluyen virus, hongos, algas, fragmentos de líquenes, semillas, propágulos de las plantas, protozoos e insectos) y de su relación con factores ambientales diversos; como de partículas abióticas (plomo, mercurio, asbestos, cadmio, material particulado, y gases como monóxido de carbono, dióxido de azufre u ozono) que afectan a los organismos vivos y que pueden modificar la capacidad alergénica del polen (Nilsson, 1992).

9.2. APLICACIONES DE LA AEROBIOLOGÍA

A lo largo de la historia, la Aerobiología ha adquirido una gran importancia por su implicación en los estudios de la polinosis, o alergia al polen. Debido a ello esta disciplina ha estado vinculada desde su nacimiento a la medicina.

La agricultura también ha sido y es un campo de aplicación importante de la Aerobiología. La monitorización aeropalínológica puede dar información sobre fitopatología, fenología y producción de cultivos, puesto que existe una interrelación entre la calidad y la cantidad de polen liberado por las anteras y las cosechas.

Entre las aplicaciones de la aerobiología en el campo del medio ambiente destaca, por su actualidad, el estudio del cambio climático. La monitorización de los granos de polen presentes en el aire durante largos periodos de tiempo, puede revelar cambios en la vegetación, limpieza y/o regresión de bosques o reforestación, sobre todo a nivel de distribución de especies. Ade-

más, se ha comprobado la influencia de ciertos contaminantes atmosféricos en la producción y viabilidad del polen y los alérgenos.

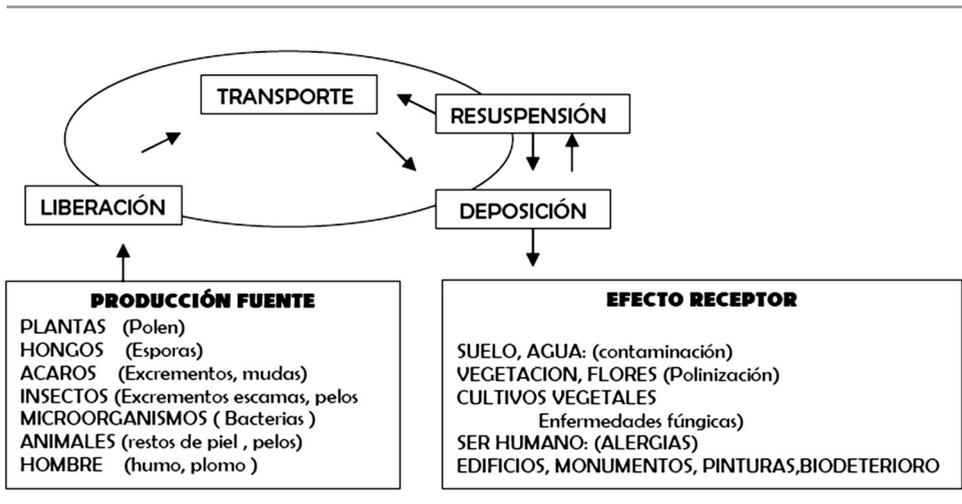
La aerobiología también permite conocer las partículas que causan daños en el patrimonio cultural y prevenir de la forma más efectiva, en cada caso, para eliminarlas con la metodología más adecuada (Mandrioli & al., 2003).

Por último, esta disciplina también se puede aplicar al campo de la criminología, comprobando, por ejemplo, el origen del polen de especies consideradas estupefacientes como los granos de polen de *Cannabis sativa* L. (Cabezudo & al., 1997). De la misma forma, se puede conocer el estado de adulteración de las drogas mediante el muestreo de las esporas aerotransportadas que están presentes en las mismas. Por otra parte, el estudio del polen y de otras partículas microscópicas ha demostrado ser un recurso esencial para la resolución de numerosos casos policiales dado que estas partículas se pueden transportar adheridas a diversos tejidos.

9.3 PROCESOS AEROBIOLÓGICOS

Dentro de la Aerobiología y teniendo en cuenta la relación “aérea” con la “biológica” se analizan una serie de fenómenos que se explican bajo la denominación de “procesos aerobiológicos” los cuales comprenden la liberación, dispersión, deposición y resuspensión atmosférica de esporas, polen y otros microorganismos aerovagantes (Pathirane, 1975) (Figura 22).

Figura 22.
Procesos aerobiológicos.



La producción de polen es un evento que ocurre en el ciclo biológico de las plantas como parte del proceso reproductor de las mismas. Su objetivo es encontrar un óvulo de la misma especie y poder realizar la fecundación para así garantizar la continuidad de la planta. La cantidad de polen que producen las plantas y el momento de la liberación del mismo son mecanismos controlados genéticamente y que dependen de las condiciones ambientales, especialmente climáticas, no siempre fáciles de interpretar.

La emisión o liberación de los granos de polen, desde los sacos polínicos de las anteras de las flores, es un evento dependiente de varios factores entre los que encontramos la lluvia, la presión atmosférica, la humedad relativa y el viento. En primer lugar, se abre la flor y se extienden las anteras. El tejido de la antera se seca y se rompe. El polen cae y se deposita por gravedad en las partes florales o en las hojas, si bien en ocasiones la emisión es explosiva. Por último, el viento lleva el polen lejos de la planta. (Edmonds, 1979).

La proporción del polen emitido que se convierte en aerotransportado depende de la velocidad del viento, la turbulencia atmosférica, la lluvia, la altura de la antera con respecto a las superficies circundantes y la densidad de la vegetación próxima. Aproximadamente, las tres cuartas partes del polen emitido se convierte en aerotransportado en días de viento (Edmonds, 1979).

El polen puede dejar las anteras tan pronto éstas se abren o puede quedar retenido en las mismas durante un tiempo por estructuras derivadas de las células del tapete tales como la trifina, el pollenkitt o filamentos de esporopolenina, a la espera del agente polinizador (viento en el caso de anemófilas).

Existen diversos estudios científicos que han demostrado el transporte a larga distancia de polen de diversas especies de plantas (Cabezudo & al., 1997; Gastaminza & al., 2005).

9.4. FACTORES METEOROLÓGICOS Y CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS QUE INFLUYEN EN LOS PROCESOS AEROBIOLÓGICOS

La presencia y la concentración de polen en el aire están fuertemente influenciadas por las condiciones meteorológicas y climáticas de muchas formas y a diferentes escalas de tiempo (Huynen & Menn, 2003).

Además, en la atmósfera, el polen coexiste con contaminantes atmosféricos procedentes de fuentes antropogénicas o generados por procesos fotoquímicos. El efecto de estos contaminantes sobre el polen o sobre su

potencial alergénico es actualmente un importante tema científico (Cuinica & al., 2013). No obstante, el efecto de los contaminantes atmosféricos sobre el potencial alergénico del polen no está todavía completamente claro, pero se ha sugerido que contribuye al incremento de la sensibilización alérgica (Bosch-Cano & al., 2011; Sousa & al., 2012, Cuinica & al., 2014a, b).

Los parámetros meteorológicos actúan de forma sinérgica sobre las partículas existentes en la atmósfera (polen, aeroalérgenos, contaminantes, etc.), y lo hacen a dos niveles: en las etapas previas a la floración y en la intensidad de la floración y en las etapas de emisión, transporte, dispersión y/o deposición.

Así influyen la temperatura, la radiación solar, la precipitación, la insolación, la humedad relativa, el viento, etc.

Los contaminantes atmosféricos forman parte de los denominados aerosoles, sistema de partículas sólidas o gotas líquidas que pueden permanecer dispersadas en un gas, normalmente el aire (Morrow, 1974). Los aerosoles pueden ser primarios, si son emitidos directamente a la atmósfera, o secundarios, si se forman en la atmósfera por la transformación de las emisiones gaseosas, tales como óxidos de azufre (SO_x), óxidos de nitrógeno (NO_x) o compuestos orgánicos volátiles (COV) (Fuzzi & al., 2006).

Dentro de los contaminantes atmosféricos se incluye al material particulado, mezcla compleja de partículas de variada naturaleza, composición y distribución granulométrica en suspensión en la atmósfera, originadas bien de fuentes naturales o antropogénicas (Meszáros, 1999).

Entre las fuentes naturales tenemos que la vegetación y los microorganismos emiten partículas primarias denominadas **bioaerosoles**, cuyo principal elemento es el carbono, al tratarse de materia orgánica. Entre los bioaerosoles de hasta 100 µm se encuentran los granos de polen y las esporas de helechos y hongos y con diámetros menores a 10 µm pequeños fragmentos y excreciones de plantas y animales, bacterias, carbohidratos, virus, proteínas, iones y ceras (Deguillaume & al., 2008). También la vegetación emite a la atmósfera diversas moléculas como el isopreno y los terpenos, hidrocarburos que tras sufrir reacciones químicas pueden modificar su estructura o unirse a otros compuestos atmosféricos.

Dentro del material particulado, los términos PM₁₀ y PM_{2,5} hacen referencia a las partículas que pasan a través de un cabezal de tamaño selectivo, para un diámetro aerodinámico de 10 µm y 2,5 µm, respectivamente, por tanto, la fracción PM₁₀ incluye a la fracción PM_{2,5}.

Pope (2010) indica que las partículas gruesas consisten fundamentalmente en material geológico y son generadas normalmente por la acción del viento, mientras que las partículas finas principalmente consisten en partículas secundarias formadas en la atmósfera por procesos de nucleación, coagulación o condensación y carbono orgánico primario y carbono elemental. El mismo autor señala que los granos de polen pueden actuar como núcleos de condensación.

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto una correlación significativa entre la exposición al material particulado atmosférico y diversos aspectos adversos para la salud (Yang & al., 2006; Bartra & al., 2007).

Son muchos los informes y artículos que relacionan los efectos sobre la salud humana de la contaminación atmosférica en zonas urbanas. Pero los contaminantes atmosféricos también afectan al desarrollo vegetativo y reproductivo de las plantas (Ziska & al., 2008) y consecuentemente al polen y a los alérgenos (Ribeiro & al., 2014). Por ejemplo, se ha demostrado que en granos de polen de cipreses de áreas urbanas contaminadas el promedio de alérgenos es más alto que en granos de polen de áreas urbanas menos contaminadas (Suárez-Cervera & al., 2008a).

Además, existe una relación causa-efecto entre el aumento de los contaminantes y los problemas respiratorios, así como una mayor sensibilidad de las personas alérgicas a la contaminación (Feo Brito & al., 2007).

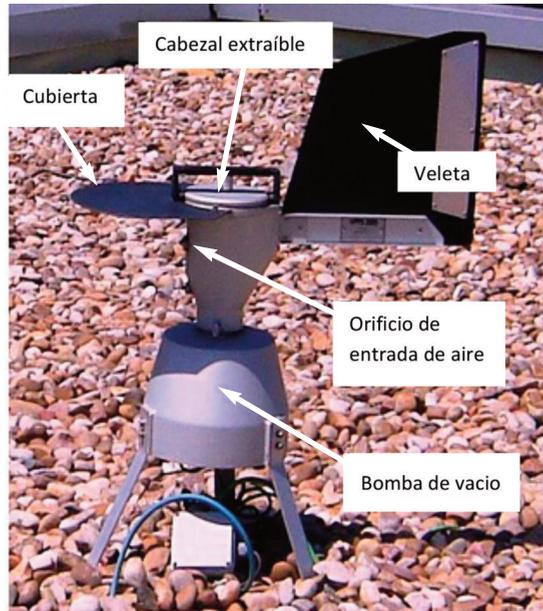
9.5 MUESTREO, IDENTIFICACIÓN Y RECUENTO DE LOS GRANOS DE POLEN.

Para el muestreo de los granos de polen, en España se sigue la metodología propuesta por la Red Española de Aerobiología, en lo que respecta a la obtención, procesado y recuento de las muestras (Galán & al., 2007).

Se emplea un captador de tipo volumétrico por succión, y se basa en el principio de impacto (Hirst, 1952). El captador más utilizado es un modelo Lanzoni (VPPS 2000) y se instala a unos 15 o 20 m de altura, no habiendo obstáculos que bloqueen la llegada de masas de aire. El captador consta básicamente de tres unidades (Figura 23): cuerpo central, veleta y bomba de vacío.

El cuerpo central consta de un orificio de entrada de aire, de 14 x 2 mm, y de un cabezal extraíble que tiene un mecanismo de relojería que se carga manualmente una vez por semana y que posibilita el movimiento del tam-

Figura 23.
Captador de polen tipo Hirst modelo Lanzoni®.



bor a razón de 2 mm cada hora. En este cabezal se coloca el tambor que lleva un fragmento de cinta de Melinex® impregnada de sustancia adhesiva para que las partículas que son succionadas desde el exterior queden adheridas en dicha cinta, que está situada a 0,7 mm del orificio de entrada del aire. A la velocidad de giro señalada anteriormente, se puede realizar el muestreo continuo de la atmósfera y obtener datos horarios puesto que la longitud de la cinta se corresponde con 7 días completos.

La bomba de vacío permite la succión de un volumen de aire determinado, regulable a partir de un sistema de ajuste. El caudal de succión ajustado es de 10 litros/minuto.

El cambio del tambor se realiza el mismo día de la semana a la misma hora, y es enviado al Laboratorio.

El material utilizado (Figura 24) incluye una regla de metacrilato para dividir la cinta de Melinex® en fragmentos de 48 mm correspondientes a 24 horas de muestreo continuado, portaobjetos identificados y las muestras se montan con glicerogelatina teñida con fucsina, que facilita una mejor identificación y recuento de los granos de polen.

Figura 24.

Material utilizado en la preparación de las muestras aerobiológicas



El análisis de las muestras se realiza a microscopía óptica a 40x10 aumentos, teniendo en cuenta el diámetro medio del campo de visión.

La Red Europea de Aeroalérgenos (EAN) ha establecido la posibilidad de realizar un sub-muestreo que supone al menos el 10% de representación sobre el total de la muestra. En ese sentido, la Red Española de Aerobiología ha recomendado la lectura de las muestras mediante cuatro barridos longitudinales y equidistantes entre sí y entre los bordes superiores e inferiores de la cinta, ya que de este modo queda representado un 12-13% de la muestra mejorando así la sugerencia de la EAN.

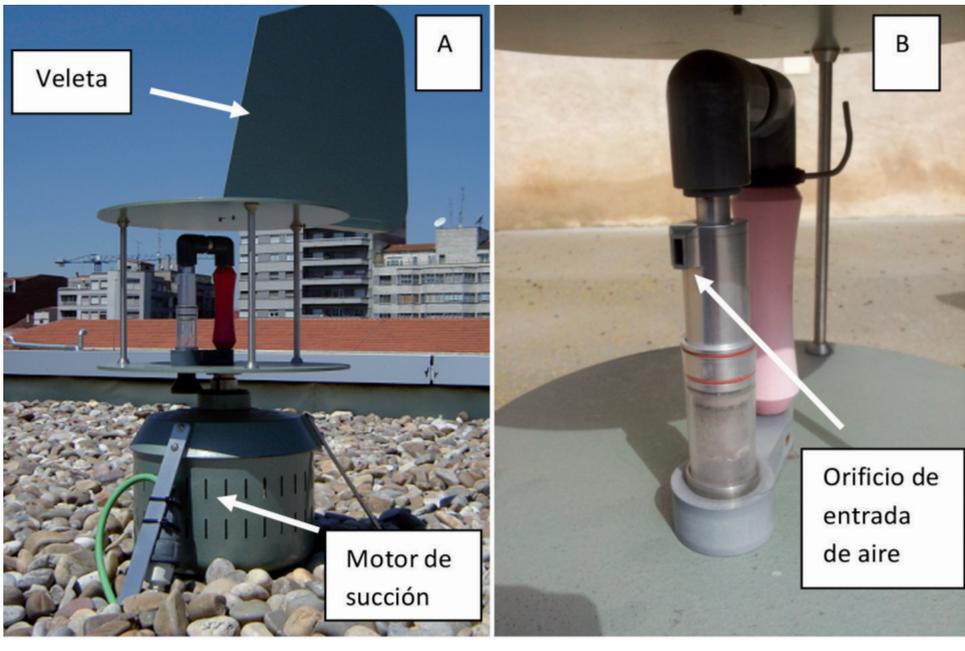
Las concentraciones polínicas se expresan como un valor medio diario por metro cúbico de aire (granos de polen/m³). Para ello se multiplica el número total contabilizado en un día por una constante o factor de corrección, que dependerá de la amplitud de campo del microscopio empleado en la lectura de las muestras y del volumen de succión del aire muestreado.

9.6 MUESTREO Y CUANTIFICACIÓN DE ALÉRGENOS DEL POLEN

Las muestras de aeroalérgenos se obtienen habitualmente utilizando un captador ciclónico Burkard (Burkard Manufacturing Co Ltd. Hertfordshire, UK), instalado en condiciones similares a las del captador de polen. Este aparato está formado por una veleta, que hace que el orificio por donde penetra el aire esté orientado siempre en la dirección del viento, y un motor que per-

Figura 25.

A: captador ciclón de alérgenos (Burkard®). B: aspecto general de la zona en la que se localiza el tubo Eppendorf y el orificio de entrada del aire

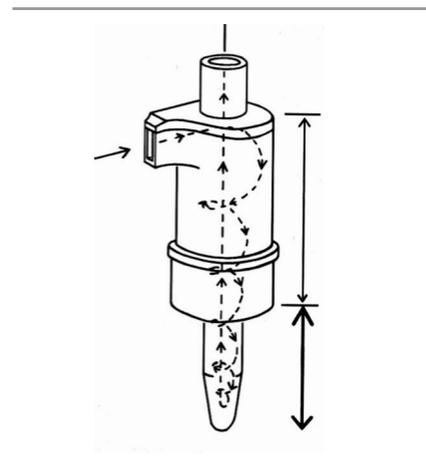


mite la succión de un volumen de aire de aproximadamente 16,5 l/min; dicho motor está situado en la parte inferior de este captador (Figura 25).

El mecanismo de captación se basa en una corriente ciclónica continua de aire generada por una bomba de succión a través del canal de salida del vórtice en la parte superior de la cámara de captación (Figura 26). La corriente ciclónica conduce el aire en espiral hacia la parte inferior, en donde se encuentra el tubo Eppendorf. Las partículas, dentro de los rangos de eficacia del equipo, abandonarán el flujo del aire, quedando depositadas en el tubo Eppendorf, directamente y en seco (Emberlin, 1998).

Figura 26.

Esquema de funcionamiento del captador Ciclón (Burkard®)



Las muestras se recogen diariamente, a la misma hora, en tubos Eppendorf de 1,5 ml etiquetados con la fecha y lugar de muestreo y se almacenaron y transportaron a -18°C hasta el momento en el que se realiza su análisis.

También existen captadores multiciclónicos con una autonomía para 7 días.

La extracción de las muestras se realiza siguiendo el protocolo de González-Parrado (2010) que supone pequeñas modificaciones del método de Takahashi & al. (2001), y que consiste en:

1. Las muestras de los tubos Eppendorf se centrifugan a 14000 rpm durante un minuto.
2. Se resuspenden en 120 µl de tampón de extracción (50 mM tampón fosfato pH 7,4; 150 mM NaCl; 125 mM bicarbonato amónico; 3 mM EDTA; 0,005% Tween 20). La concentración de Tween 20 es del 0,05% para extraer el alérgeno Pla a 1.
3. Se mantienen las muestras en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente.
4. Se centrifugan a 4000 r.p.m. durante 10 minutos.
5. Se recoge el sobrenadante, con cuidado de no desplazar el sedimento, y se deposita en otro tubo Eppendorf. Ambos, sobrenadante y precipitado se almacenan a -20 °C, identificados adecuadamente.

Para la cuantificación o determinación de las concentraciones de cada alérgeno a estudiar el sobrenadante extraído de las muestras se analiza mediante la técnica ELISA (“Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay”) doble Sándwich o DAS (“Double Antibody Sandwich”), denominada de esta manera por quedar el antígeno atrapado entre dos anticuerpos.

Esta técnica ELISA se basa en el uso de anticuerpos o antígenos marcados con una enzima de tal forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Al estar uno de los dos componentes (el antígeno o el anticuerpo) marcado con la enzima e insolubilizado sobre un soporte, la reacción antígeno-anticuerpo queda inmovilizada. Ésta se podrá observar fácilmente añadiendo un sustrato específico sobre el cuál actuará la enzima dando lugar a la formación de color, que puede ser cuantificado fácilmente con un espectrofotómetro o con un colorímetro. La cantidad de color será proporcional a la cantidad de antígeno.

El protocolo a utilizar es el siguiente:

1. Tapizar las placas ELISA (Greiner, Frickenhausen, Germany) añadiendo 100 μl /pocillo del anticuerpo monoclonal (mAb) correspondiente diluido en PBS ("Fosfate Buffered Solution") e incubar durante toda la noche a temperatura ambiente en cámara húmeda.

Para la determinación de Pla a 1 se emplea, como anticuerpo de captura, el clon 5C1 del anticuerpo monoclonal anti-Pla a 1 preparado a una concentración de 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en PBS (Arilla & al., 2005).

Para la determinación de Lol p 1 se emplean, como anticuerpos de captura, los clones 9F6 y 7A8 del anticuerpo policlonal anti-Lol p 1, y para la determinación de Lol p 5 los clones 10B1 y 10C12 del anticuerpo monoclonal anti-Lol p 5, preparados cada uno en 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de PBS (Arilla & al., 2001).

Para la determinación de Par j 1-Par j 2 se emplea, como anticuerpo de captura, el clon 5D4 del anticuerpo monoclonal anti-Par j 1-Par j 2 preparado a una concentración de 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en PBS (Arilla & al., 2006).

2. Vaciar el contenido de las placas y añadir 200 μl /pocillo de tampón PBS-BSA ("Bovine Serum Albumine")-T ("Tween") (PBS + BSA al 1% + Tween 20 al 0,05%), e incubar durante 1 hora a 37°C.
3. Vaciar el contenido de las placas y añadir 100 μl /pocillo de las distintas cantidades de la recta patrón y de los extractos problema diluidos con tampón PBS-BSA-T e incubar durante 1 hora a 37°C. La recta patrón se obtiene a partir de una concentración conocida del alérgeno natural calibrado (Arilla *et al.*, 2005), de la que se hacen diluciones sucesivas para obtener diferentes concentraciones o rangos.

Cada placa ELISA se completa, como control, con 3 o 4 pocillos blanco en los que se añade 100 μl /pocillo de tampón PBS-BSA-T.

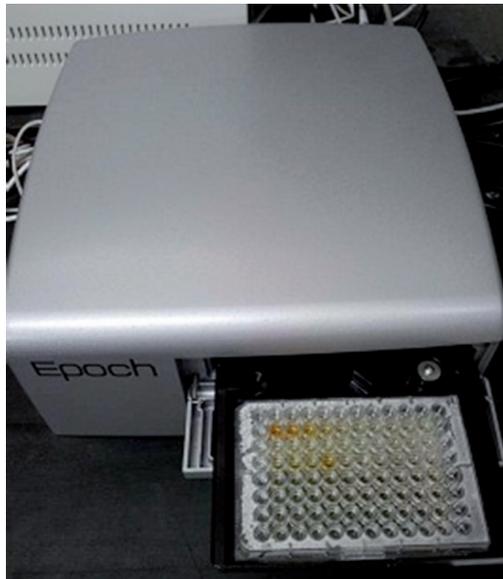
Se utilizan distintas cantidades de extracto problema diluidos en la cantidad correspondiente de PBS-BSA-T para completar 100 μl /pocillo, en función de la cantidad de polen de cada día y de las necesidades de muestra requeridas para la determinación de otros alérgenos. Por ejemplo los días en que los recuentos de polen de *Platanus* son mayores de 100 granos/ m^3 se emplea 10 μl de muestra; el resto de los días se emplea 20, 30 o 60 μl .

4. Vaciar el contenido de las placas y lavar tres veces con 200 μl /pocillo de tampón PBS-T (Tween 20 al 0,05%).
5. Añadir 100 μl /pocillo del anticuerpo monoclonal o policlonal, según corresponda, marcado con biotina diluido con tampón PBS-BSA-T e incubar durante 1 hora a 37°C.

6. Vaciar el contenido de las placas y lavar tres veces con 200 μl / pocillo de tampón PBS-T.
7. Añadir 100 μl / pocillo de estreptavidina conjugada a peroxidasa (250 ng/ml en PBS-BSA-T) (SIGMA, S-5512), e incubar durante 1 hora a 37°C.
8. Vaciar el contenido de las placas y lavar tres veces con 200 μl / pocillo de tampón PBS-T.
9. Añadir 200 μl / pocillo de una solución de *o*-fenilendiamina ("Sigma-Fast TM" *o*-phenylenediamine dihydrochloride tablet sets; Sigma P-9187) y mantener las placas a temperatura ambiente y en oscuridad durante 30 minutos. Se produce una reacción en la que se forma un color amarillo más o menos intenso.
10. Detener la reacción añadiendo 50 μl / pocillo de H_2SO_4 3M.
11. Medir de la absorbancia a 492 nm con un lector de placas, equipo ELISA BIO-TEK Synergy HT (Figura 27), con el programa GEN S 1.9.
12. Por último, se representan los valores de la absorbancia de los puntos de la recta patrón frente al logaritmo de las concentraciones (ng/ml) y se interpolan los datos obtenidos en las muestras objeto de estudio en la parte lineal de la curva estándar, así se conocerán las concentraciones de proteína de las muestras analizadas, utilizando el programa GRAPH PAD PRISMA.

La concentración del alérgeno en el aire se expresa en pg/m^3 . Para el cálculo final se tiene en cuenta el volumen de aire succionado ($16 \text{ l}/\text{min} \times 60 \text{ minutos} \times 24 \text{ horas} = 23040 \text{ litros}$ o $23,04 \text{ m}^3$ al día) y el volumen empleado para hacer la extracción (120 μl). Así pues, teniendo en cuenta lo anterior, el factor de conversión a emplear es de $0,0052 \text{ ng}/\text{m}^3$.

Figura 27.
Lector de placas ELISA BIO-TEK Synergy HT y placa coloreada



10. LA RED AEROBIOLÓGICA DE CASTILLA Y LEÓN

Las redes llamadas aerobiológicas, además de proporcionar valores diarios de concentraciones de polen, pueden realizar previsiones semanales basadas en los conocimientos del momento, en archivos históricos y en las previsiones meteorológicas relativas al área de muestreo. De esta forma, la información generada permite a pacientes y médicos programar las actividades y cuidados clínicos necesarios para la semana siguiente.

Esta es la base de funcionamiento de la Red Aerobiológica de Castilla y León que forma parte de la REA (Red Española de Aerobiología) que a su vez está integrada en la EAN ("European Aeroallergen Network"). Además del muestreo polínico tradicional, actualmente también se trabaja en el muestreo de las fracciones alergénicas del aerosol atmosférico, que permite identificar la presencia de alérgenos en el polvo atmosférico a través de métodos de inmunoensayo ELISA con anticuerpos monoclonales y policlonales. La comparación de los resultados de los dos métodos, pone en evidencia la forma de producción, de emisión y de dispersión atmosférica de dichas proteínas alergénicas, abriendo nuevas posibilidades de investigación para intentar conseguir otros conocimientos sobre la relación entre la actividad de las plantas alergénicas, las emisiones de partículas procedentes de las mismas y la respuesta de los pacientes.

Desde la creación de la Red Española de Aerobiología, en 1992, han sido numerosas las estaciones de muestreo que se han ido añadiendo a la misma a través de redes en las distintas Comunidades Autónomas.

En este sentido y en el marco de un convenio de colaboración entre la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y de la Universidad de León, desde marzo de 2006 (Fernández-González & al., 2006), se ha desarrollado un programa de captación y procesamiento de información aerobiológica en Castilla y León.

En la primavera del año 2006, a las ya existentes Estaciones de medición de León y Ponferrada, se incorporaron las de Ávila, Burgos, Miranda de Ebro, Palencia, Salamanca, Segovia, Soria, Valladolid y Zamora, con la adquisición de los captadores de polen tipo Hirst modelo Lanzoni y su instalación previa búsqueda de los lugares de ubicación idóneos. Posteriormente se incorporarían Estaciones de Medida en Arenas de San Pedro, Aranda de Duero, Béjar y Benavente, si bien estas tres últimas no están en funcionamiento desde el año 2012.

Uno de los objetivos de la Consejería de Sanidad es la protección de la salud de los ciudadanos y para ello lleva a cabo actuaciones de vigilancia y control de los riesgos para la salud relacionados con la alteración del medio en que se desenvuelve la vida.

La importancia del polen como aeroalérgeno llevó a la creación de la Red Aerobiológica de Castilla y León (RACYL), en el año 2006, (De Castro-Alfageme & al., 2007), cuya finalidad, funciones y funcionamiento tienen base jurídica en la Orden SAN/417/ 2010, por la que se crea el Registro Aerobiológico de Castilla y León (RACYL).

Este sistema de vigilancia, que cuenta con los mejores instrumentos y profesionales, permite obtener el conocimiento de los niveles de polen en el aire de nuestra Comunidad Autónoma.

Fruto de las actuaciones de RACYL han sido la publicación del libro *Aerobiología y Polinosis en Castilla y León* (De Castro-Alfageme & Fernández-González, 2008), diversas comunicaciones en Congresos (Fernández-González & al., 2008, Cordón-Marcos & al., 2010, González-Parrado & al., 2010, De Castro-Alfageme & al., 2012, 2013, 2015a,b,c), conferencias y reuniones en diversos foros (Ayuntamientos, Sociedad Castellano Leonesa de Alergología e Inmunología Clínica, Colegios Profesionales, etc.), cursos de formación en Aerobiología para los profesionales responsables de la Red, etc.,

La información sobre los niveles de polen y las previsiones de esos niveles se ofrece a los usuarios con los medios más idóneos que posibilita la tecnología de la información. Se editaron y difundieron dípticos y carteles con información y consejos para alérgicos (Figura 28).

También puede obtenerse esta información en el Portal de Salud de la Junta de Castilla y León (<http://www.salud.jcyl.es/polen>), en los medios de comunicación y mediante el Servicio de Información polínica de Castilla y León a través de sms (Figura 28).

Los estudios aerobiológicos proporcionan una importante información para las personas que padecen procesos alérgicos y para los profesionales biosanitarios, lo que permite adoptar medidas para prevenir o minimizar los síntomas de las alergias polínicas.

Las bases de datos aerobiológicas se utilizan profusamente en estudios epidemiológicos en humanos permitiendo mejorar el control de variables de confusión, y para el establecimiento de relaciones causa efecto.

Figura 28.
Información RACYL

Servicio de información polínica de Castilla y León a través de sms

Información y consejos para **Alérgicos al polen de gramíneas** (Poaceae) en la provincia de **Zamora**

ZAMORA: Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social, en la Plaza Alemania, nº 1.
BENAVENTE: Colegio Virgen de la Vega, en la calle Parque nº 5.

Junta de Castilla y León

racyl

La existencia de estas bases de datos es una oportunidad de investigación que puede contribuir a la elucidación de la importancia de la presencia de aeroalérgenos en las enfermedades alérgicas en Veterinaria.

11. DISCUSIÓN

En el contexto descrito de los contaminantes atmosféricos, de los alérgenos del polen y de los alérgenos de alimentos y las implicaciones existentes entre ellos, sobre todo de las reactividades cruzadas de las que son responsables los panalérgenos, y la importancia de las alergias, caben tres aspectos de discusión:

1. *En relación con los contaminantes atmosféricos.*

Los contaminantes atmosféricos afectan al desarrollo vegetativo y reproductivo de las plantas (Black & al., 2000, 2007; Darbah & al., 2008; Ziska & al., 2008) y consecuentemente y también directamente al polen y a los alérgenos (Ziska & George, 2004; Ribeiro & al., 2014). La contaminación atmosférica tiene efectos directos sobre los aspectos físicos, químicos y las propiedades biológicas de los granos de polen (Sénéchal & al., 2015).

En un Análisis de componentes principales, se demostró que las concentraciones de Pla a 1 y de polen de *Platanus* están fuerte y positivamente correlacionadas con el material particulado (PM₁₀ y PM_{2,5}) y con los óxidos de nitrógeno (NO y NO₂) y negativamente correlacionados con la velocidad del viento y el ozono en la ciudad de Valladolid. Además, las más altas concentraciones de Pla a 1 han sido registradas cuando los niveles de ozono disminuyen, lo que también ha sido demostrado en estudios in vitro (De Castro-Alfageme & al., 2015c).

Esta idea de la interacción entre el polen, los alérgenos y los contaminantes atmosféricos fuera del organismo, que a su vez puede promover síntomas relacionados con la polinosis, es un tema interesante para el estudio presente y futuro y la mejora constante del conocimiento clínico.

La legislación europea sobre límites máximos de contaminantes atmosféricos es profusa.

En relación con la contaminación del aire, la Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de “Calidad del aire y protección de la atmósfera” define «Contaminación atmosférica» como “la presencia en la atmósfera de materias, sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medio ambiente y de más bienes de cualquier naturaleza”. El Real Decreto 102/2011 (trasposición al ordenamiento jurídico español de la Directiva 2008/50/EC de Calidad del

Aire), establece la precisión de determinar aquellas zonas que superen los diferentes umbrales fijados para cada contaminante en cuanto a calidad del aire se refiere.

Puede proponerse que las autoridades que vigilen dichos niveles e informen a la población cuando se superen los niveles recomendados, con las medidas a adoptar, sean autoridades que no tengan implicaciones en la generación de los contaminantes, siendo deseable que sean autoridades relacionadas con la Salud Pública, con un perfil claramente preventivista. Y tal vez en el mismo ámbito que las alergias al polen y que las alergias a alimentos, para una gestión holística.

2. En relación con los alérgenos del polen

La contaminación atmosférica se concibe como la contaminación química de la atmósfera, excluyendo por tanto, la contaminación de naturaleza biológica, el ruido y las radiaciones. Es decir, en lo que se refiere al polen atmosférico, en ningún sitio existe una normativa que fije unos valores límite, objetivo o umbrales de alerta. Sin embargo, la salud pública también engloba al aire como vehículo de infección, de forma clásica, de transmisión aérea de bacterias, virus y hongos.

Todo esto ha llevado a la Red Española de Aerobiología (REA) a elaborar un "Manual de calidad y gestión" (Galán & al., 2007), donde se establecen unos valores límite de cantidad de polen, en base a los cuales puede considerarse que la Calidad Biológica del Aire, en una determinada zona puede ser:

- **Buena**, cuando los tipos polínicos presentes en el aire se mantienen en niveles de concentración polínica bajos.
- **Aceptable**, si las concentraciones de granos de polen son bajas para la mayoría de tipos polínicos, salvo para alguno de ellos que presente un mayor potencial alergógeno (ciprés, olivo, plátano, abedul, gramíneas); ó si son moderadas pero se trata de tipos polínicos de escasa alergenicidad.
- **Regular**, si la concentración de los tipos polínicos con mayor potencial alergógeno se encuentran dentro de categorías moderadas, o cuando están próximas a moderadas pero coinciden dos tipos polínicos o más de elevado potencial alergógeno.
- **Mala**, siempre que alguno de los tipos polínicos más alergénicos esté presente en concentraciones altas, o cuando coexistan concentraciones moderadas de dos tipos polínicos muy alergógenos.

Existen redes aerobiológicas en todas las Comunidades Autónomas, agrupadas y coordinadas por la Red Española de Aerobiología (REA), que a su vez forma parte de la red técnica de trabajo de la Asociación Europea de Aerobiología. Pero, a excepción de la Red Palinocam de Madrid y la Red Aerobiológica de Castilla y León (RACYL), las demás redes no tienen un soporte legal que permita su continuidad y acciones en materia de Salud Pública.

Como ocurre en humanos, el conocimiento y difusión de la información de la Red Aerobiológica de Castilla y León (RACYL), y otras redes, entre los profesionales Veterinarios puede mejorar el diagnóstico de enfermedades alérgicas en animales, así como los tratamientos y la puesta en marcha de medidas de evitación.

La medida más aconsejada es evitar la exposición a los aeroalérgenos, por ello, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en su página web, recomienda: *“Los pacientes deben ser informados sobre el comienzo, duración y finalización de aquellos pólenes a los que tienen alergia, para que de esa manera sepan cuando deben de iniciar y finalizar las medidas de evitación y tratamiento medicamentoso”*.

La vigilancia aerobiológica debe estar integrada entre las Estrategias de Salud Pública (legislación, planes, programas, etc...). Para ello, las administraciones e instituciones públicas deberían fomentar la investigación, con el fin de poder desarrollar sistemas de información específicos, para que la población de riesgo y los profesionales sanitarios puedan aplicar las oportunas medidas preventivas en relación a las alergias respiratorias, tal y como se ha hecho con las alergias a alimentos.

En la Unión Europea, no hay legislación que obligue a facilitar información a la población alérgica en general sobre los niveles de alérgenos del polen o sobre niveles de polen en la atmósfera (como sí ocurre con los alérgenos de alimentos), información que les permitiría adoptar medidas preventivas de evitación.

En la reciente declaración escrita de 21-10-2013, de conformidad con el artículo 123 del Reglamento del Parlamento Europeo sobre “el reconocimiento de la carga que representan las enfermedades alérgicas respiratorias” para la sociedad europea, se pide a la Comisión que fomente la cooperación y la coordinación entre Estados miembros con el objetivo de promover: programas nacionales de alergia que ayuden a reducir la carga de la enfermedad y las desigualdades en materia de salud; la formación en alergias y planes de asistencia multidisciplinarios que ayuden a mejorar la

gestión de la enfermedad; el uso de enfoques preventivos y de inducción de tolerancia inmunológica en el tratamiento de la alergia; y la investigación científica sobre factores de riesgo de alergia directos o indirectos, incluida la contaminación.

3. En relación con los alérgenos a alimentos

La legislación que regula la información sobre alérgenos alimentarios es abundante, así como guías y manuales al respecto.

En EEUU la Ley sobre el Etiquetado de Alérgenos Alimentarios y Protección al Consumidor (FALCPA, Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act) de 2004, se aplica a todos los alimentos, tanto nacionales como importados, cuyas etiquetas están reguladas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA). La ley exige que las etiquetas identifiquen claramente los ocho alérgenos alimentarios más comunes, a los cuales la ley FALCPA define como los “principales alérgenos alimentarios”.

La información al consumidor debe ser clara: una única declaración con un único significado, fácil de traducir a los distintos idiomas de la UE y otros países. Recordemos que estamos en un mundo globalizado y en el concepto actual de “un mundo una salud”.

Pero un reciente estudio sobre 6584 consumidores de EEUU y Canadá, titulado “Las etiquetas confusas de alimentos ponen a los consumidores con alergia a alimentos en riesgo” y publicado en el *Journal of Allergy and Clinical Immunology* confirma lo que muchas familias que hacen frente a la alergia a los alimentos han sabido desde siempre: “Las etiquetas de los alimentos pueden ser confusas en el mejor de los casos”.

En relación con la seguridad alimentaria, la legislación fija obligaciones en cuanto la información en el etiquetado sobre estos ingredientes alérgenos (crustáceos, huevo, pescado, cacahuets, soja, leche y derivados, frutos de cáscara, apio, mostaza, sésamo, altramuces, sulfitos y moluscos) y obligaciones a las industrias alimentarias en sus procesos y en sus autocontroles. A partir del 13 de diciembre de 2014, además de ver que “contiene”, los ingredientes alérgenos se destacarán mediante una composición tipográfica que los diferencie claramente del resto de la lista de ingredientes (Reglamento 1169/2011).

En relación con los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a colectividades, el Reglamento 1169/2011 y el Real Decreto 126/2015, obligan a establecer documentación escrita a disposición

de los consumidores y del control oficial en relación con la información sobre alérgenos alimentarios. Si los establecimientos que presentan alimentos sin envasar no cumplen esta legislación estarían haciendo uso del “derecho de admisión”, o dicho de otra forma “del derecho de no admisión de personas alérgicas”, con la “aquiescencia de las autoridades sanitarias”, lo que sin duda empeora el “día a día” de cada persona alérgica.

Llama la atención que el IV Plan de Salud Castilla y León, perspectiva 2020, que es el documento que recoge las principales líneas que regirán la política sanitaria de la Junta de Castilla y León durante los próximos años y que tiene como principal objetivo “aumentar las oportunidades para que las personas de Castilla y León alcancen su mayor potencial de salud”, no cite ninguna vez la palabra alérgeno y solamente 2 veces la palabra alergia, para referirse primero a que en Castilla y León se recogen datos aerobiológicos en relación con las alergias polínicas desde el año 2006, y segundo para citar a la Sociedad Castellano Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica como Sociedad Científica participante en el Plan.

Los consumidores deben saber que los productos han sido sometidos a una evaluación de riesgos y que el etiquetado y la información es una consecuencia de la misma.

En cada establecimiento alimentario debe caracterizarse el peligro y evaluar el riesgo de los alérgenos. Dada la entidad del problema esto debería hacerse extensivo a alimentos sin envasar puestos a disposición del consumidor.

La Comisión Europea en la Comunicación 2016/C278/01 apunta a la inclusión en los sistemas de autocontrol de un programa de prerequisites sobre información al consumidor sobre alérgenos, o el desarrollo de cómo se abordan los alérgenos en otros planes de prerequisites (limpieza y desinfección, formación, proveedores, trazabilidad, etc.) en los distintos tipos de establecimientos.

Del mismo modo en el Plan Análisis de Peligros y Puntos de Control Crítico (APPCC) deben tenerse en cuenta los alérgenos en las fases de descripción de los productos, análisis de peligros químicos, PCC, etc. O en los posibles programas de prerequisites operativos (PPRO) como por ejemplo:

- Control de alérgenos mediante un programa de saneamiento.
- Control de Contaminación cruzada entre lotes en caso de alérgenos, con limpieza y control intermedios mediante mediciones de trifosfato de adenosina (ATP)

La tendencia creciente de la incidencia de procesos alérgicos, tanto respiratorios como alimentarios, requiere planteamientos holísticos desde el ámbito de la salud pública.

Para finalizar, al igual que en otras facetas importantes de la vida, como el amor y la amistad, es importante la sinceridad, también lo es para minorar, entre todos, los efectos adversos de la alergia.

12. CONCLUSIONES

El control de los niveles de contaminantes atmosféricos y la información a la población debería realizarse desde el ámbito de la Salud Pública.

Se requiere legislación a nivel europeo y nacional sobre la información de los niveles de alérgenos de polen a la población, en la misma medida que para los alérgenos alimentarios, dada la frecuencia de reactividad cruzada entre ambos.

Las bases de datos aerobiológicas permiten realizar estudios epidemiológicos y ser el soporte de sistemas de información para profesionales y pacientes.

La información de la Red Aerobiológica de Castilla y León, y de otras redes, puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas en Veterinaria.

La aplicación y desarrollo de las medidas indicadas en el Reglamento 1169/2011, con la participación responsable y sincera de todos, mejoraría notablemente las condiciones de vida de las personas alérgicas.

La tendencia creciente de la incidencia de procesos alérgicos, tanto respiratorios como alimentarios, requiere planteamientos holísticos desde el ámbito de la salud pública.

He dicho.

13. LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Sensibilización y desencadenamiento de la reacción alérgica a alérgenos del polen.
- Figura 2. Esquema general de la fase de sensibilización y fase efectora en la respuesta inmunológica a alérgenos alimentarios.
- Figura 3. Relación inversa entre la incidencia de enfermedades infecciosas y la incidencia de trastornos inmunológicos (Bach, 2002).
- Figura 4. Factores inmunológicos y celulares que regulan la expresión de las células Th1 y Th2. Las flechas verdes indican efectos estimulantes, y las flechas rojas, los efectos inhibidores de las citoquinas. (Kay, 2001).
- Figura 5. Horarios aconsejados de ventilación de las viviendas (RACYL).
- Figura 6. Granos de polen de *Platanus* al microscopio óptico (40x).
- Figura 7. Granos de polen de Poaceae al microscopio óptico (40x).
- Figura 8. Prevalencia y potencia alérgica de los grupos de alérgenos de gramíneas.
- Figura 9. Granos de polen del tipo polínico Urticaceae al microscopio óptico (40x).
- Figura 10. Alimentos causantes de alergia según rangos de edad.
- Figura 11. Principales alérgenos alimentarios y sus fuentes.
- Figura 12. Evolución de notificaciones sobre alérgenos en la UE. (RASSF, 2016).
- Figura 13. Sustancias notificadas y número de notificaciones en la UE en 2015.
- Figura 14. Notificaciones por riesgos de la RASSF en 2015.
- Figura 15. Tipos de alérgenos más frecuentes.
- Figura 16. Clasificación de los alérgenos según plegamiento (Aalberse & Rob, 2000).
- Figura 17. Concepto continuo salud-enfermedad.
- Figura 18. Inadecuado reparto del gasto sanitario según Lalonde.
- Figura 19. El iceberg de la Enfermedad.
- Figura 20. Acciones de salud pública adaptadas al continuo salud-enfermedad.
- Figura 21. Acciones de Salud Pública.
- Figura 22. Procesos aerobiológicos.
- Figura 23. Captador de polen tipo Hirst modelo Lanzoni®.
- Figura 24. Material utilizado en la preparación de las muestras aerobiológicas.
- Figura 25. A: captador ciclón de alérgenos (Burkard®). B: aspecto general de la zona en la que se localiza el tubo Eppendorf y el orificio de entrada del aire.
- Figura 26. Esquema de funcionamiento del captador Ciclón (Burkard®).
- Figura 27. Lector de placas ELISA BIO-TEK Synergy HT y placa coloreada.
- Figura 28. Información RACYL.

14. BIBLIOGRAFIA

- Aalberse, R.C. & Rob, C. (2000). Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 106: 228-238.
- Aas, K. (1966). Studies of hypersensitivity to fish: clinical study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 29: 346-363.
- AESAN. (2007). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Alergias Alimentarias. *Revista del Comité Científico* n° 5.
- Alergológica 2005. (2006). Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones.
- Anandan, C., Gupta, R., Simpson, R., Fischbacher, C. & Sheikh, A. (2009). Epidemiology and disease burden from allergic disease in Scotland: analyses of national databases. *J. R. Soc. Med.*, 102: 431-442.
- Anandan, C., Nurmatov, U., van Schayck, O.C. & Sheikh, A. (2010). Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 65: 152-167.
- Andersson, K. & Lidholm, J. (2003). Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol*, 130(2): 87-107.
- ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety). (2014). *On the State of Knowledge on the Health Impact Associated with Exposure of The General Population to Pollen Found in Ambient Air*. ANSES Opinion Request n° 2011-SA-0151. Maisons-Alfort, France.
- Añíbarro, B., Garcia-Ara, M.C., Martin Esteban, M., Boyano, T., Díaz Pena, J.M. & Ojeda, J.A. (1997). Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 78: 213-216.
- Arilla, M.C., Ibarrola, I., Eraso, E., Aguirre, M., Martínez, A. & Asturias, J.A. (2001). Quantification in mass units of group 1 grass allergens by a monoclonal antibody-based sandwich ELISA. *Clin Exp Allergy*, 31(8): 1271-1278.
- Arilla, M.C., Ibarrola, I., Mir, A., Monteseirin, J., Conde, J., Martínez, A. & Asturias, J.A. (2005). Development of a sandwich-type ELISA for measuring Pla a 1, the major allergen of *Platanus acerifolia* pollen. *Int Arch Allergy Immunol*, 138: 127-133.
- Arilla, M.C., González-Rioja, R., Ibarrola, I., Mir, A., Monteseirin, J., Conde, J., Martínez, A. & Asturias, J.A. (2006). A sensitive monoclonal antibody-based ELISA to quantify *Parietaria judaica* major allergens, Par j 1 and Par j 2. *Clin Exp Allergy*, 36(1): 87-93.
- Asero, R., Mistrello, G., Roncarolo, D., Amato, S., Zanoni, D., Barocci, F. & Calderoni, G. (2003). Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 112(2): 427-432.
- Asero, R., Monslave, R. & Barber, D. (2008). Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy*, 38: 1033-1037.

- Asturias, J.A., Ibarrola, I., Bartolomé, B., Ojeda, I., Malet, A. & Martínez, A. (2002). Purification and characterization of Pla a 1, a major allergen from *Platanus acerifolia* pollen. *Allergy*, 57(3): 221-227.
- Asturias, J.A., Ibarrola, I., Eraso, E., Arilla, M.C. & Martínez, A. (2003). The major *Platanus acerifolia* pollen allergen Pla a 1 has sequence homology to invertase inhibitors. *Clin Exp Allergy*, 33(7): 978-985.
- Bach, J.F. (2002). The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *New England Journal of Medicine* 347: 911-920.
- Ballmer-Weber, B.K., Vieths, S., Luttkopf, D., Heuschmann, P. y Wüthrich, B. (2000). Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106: 373-378.
- Bartolomé, B., Olivé, A., Vives, R., Martínez, J., Martínez, A. & Palacios, R. (1996). Estudio y caracterización de los alérgenos del polen de *Platanus acerifolia*. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*, 11: 211.
- Bartra, J., Mullol, J., Del Cuvillo, A., Dávila-González, I., Ferrer, M., Jáuregui, I., Montoro, J., Sastre, J. & Valero, A. (2007). Air pollution and allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 17 (2): 3-8.
- Becker, E.L. (1999). Elements of the history of our present concepts of anaphylaxis, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*, 29: 875-895.
- Bendiks, M. & Kopp, M.V. (2013). The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. *Current allergy and asthma reports*, 13(5): 487-494.
- Bircher, A.J., Van Melle, G., Haller, E., Curty, B. & Frei, P.C. (1994). IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy.*, 24: 367-374.
- Black, V.J., Black, C.R., Roberts, J.A. & Stewart, C.A. (2000). Impact of ozone on the reproductive development of plants. *New Phytol*, 147: 421-447.
- Black, V.J., Stewart, C.A., Roberts, J.A. & Black, C.R. (2007). Ozone affects gas exchange, growth and reproductive development in *Brassica campestris* (Wisconsin fast plants). *New Phytol*, 176(1): 150-63.
- Blackley, C.H. (1873). *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (hay fever or hay-asthma)*. Baillière Tindall and Cox. Londres.
- Blackley, C.H. (1880). *Hay fever, its causes, treatment and effective prevention*. Baillière Tindall and Cox. Londres.
- Blanco, C., Almeida, L., Castillo, R., Sánchez-Monge, R. & Fernández-Rivas, M. (2007). Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos. In: Peláez A, Dávila I, editors. *Tratado de Alergología*. Majadahonda (Madrid); 2007. p. 915-938.
- Bondi, M.L., Montana, G., Craparo, E.F., Di Gesu, R., Giammona, G., Bonura, A. & Colombo, P. (2011). Lipid nanoparticles as delivery vehicles for the *Parietaria judaica* major allergen Par j 2. *Int J Nanomedicine*, 6: 2953-2962.
- Bonds, R.S., Midoro-Horiuti, T. & Goldblum, R. (2008). A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 8: 82-86.

- Bonura, A., Passantino, R., Costa, M.A., Montana, G., Melis, M., Bondi, M.L., Butteroni, C., Barletta, B., Corinti, S., Di Felice, G. & Colombo, P. (2012). Characterization of a Par j 1/Par j 2 mutant hybrid with reduced allergenicity for immunotherapy of *Parietaria* allergy. *Clin Exp Allergy*, 42(3): 471-80.
- Bonura, A., Corinti, S., Schiavi, E., Giacomazza, D., Gianguzza, F., Di Felice, G. & Colombo, P. (2013). The major allergen of the *Parietaria* pollen contains an LPS-binding region with immuno-modulatory activity. *Allergy*, 68: 297-303.
- Bosch-Cano, F., Bernard, N., Sudre, B., Gillet, F., Thibaudon, M., Richard, H., Badot, P.M. & Ruffaldi, P. (2011). Human exposure to allergenic pollens: a comparison between urban and rural areas. *Environ Res*, 111(5): 619-625.
- Bostock, J. (1819). Case of a periodical affection of the eyes and chest. *Medico-Chirurgical Transactions*, 10: 161-165.
- Bostock, J. (1828). Of the Catarrhus Aestivus or Summer Catarrh. *Medico-Chirurgical Transactions*, 14: 437-446.
- Breiteneder, H. & Ebner, C. (2000). Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 106: 27-36.
- Breiteneder, H. & Radauer, C. (2004). A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 113(5): 821-830.
- Bufe, A., Schramm, G., Keown, M.B., Schlaak, M. & Becker, W.M. (1995). Major allergen Phl p Vb in timothy grass is a novel pollen RNase. *FEBS letters*, 363(1-2): 6-12.
- Cabezudo, B., Recio, M., Sánchez-Laulhé, J.M., Trigo, M.M., Toro, F.J. & Polvorinos, F. (1997). Atmospheric transportation of Marijuana pollen from North Africa to the Southwest of Europe. *Atmos Environ*, 31(20): 3323-3328.
- Candrea, A.M. (2013). Caracterización del alérgeno principal de soja Gly m Bd 30K como proteína de reactividad cruzada con caseínas bovinas y su potencial aplicación en inmunoterapias. Tesis. Universidad Nacional de La Plata.
- Canis, M., Gröger, M., Becker, S., Klemens, C. & Kramer, M.F. (2011). Recombinant marker allergens in diagnosis of patients with allergic rhinoconjunctivitis to tree and grass pollens. *Am J Rhinol Allergy*. 25(1): 36-39.
- Chapman, J.A., Bernstein, L., Lee, R.E. & al. (2006). Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 96:1-49.
- Chapman, M.D., Pomés, A., Breiteneder, H. & Ferreira, F. (2007). Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 119(2): 414-20.
- Chapman, M.D. (2008). *Allergen Nomenclature*. In: Richard F., Lockey, D. & Ledford, K. (Eds). *Allergens and Allergen Immunotherapy, 4th edition*. Informa Healthcare, New York, pp. 47-58.
- Colombo, P., Bonura, A., Costa, M., Izzo, V., Passantino, R., Locorotondo, G., Amoroso, S., Geraci, D. (2003). The allergens of *Parietaria*. *Int Arch Allergy Immunol*, 130(3): 173-179.
- Comunicación 2016/C278/01 de la Comisión sobre la aplicación de sistemas de gestión de la seguridad alimentaria que contemplan programas de prerequisites (PPR) y procedimientos basados en los principios del APPCC, incluida la facilitación/flexibilidad respecto de su aplicación en determinadas empresas alimentarias. *Diario Oficial de la Unión Europea C278*, de 30 de julio de 2016.

- Cordón-Marcos, C., De Castro-Alfageme, S., Fernández-San Juan, M.E. & De Vega Calonge, V. (2010). Aplicación de las Tecnologías de Información y Comunicación (TICs) en la difusión de la información polínica de Castilla y León. *Libro de resúmenes del XVII Symposium APLE*. Orense.
- Cuínica, L.G., Abreu, I., Rocha-Gomes, C. & Esteves da Silva, J.C. (2013). Exposure of *Betula pendula* Roth pollen to atmospheric pollutants CO, O₃ and SO₂. *Grana*, 52(4): 299-304.
- Cuínica, L.G., Abreu, I. & Esteves da Silva, J. (2014a). Effect of air pollutant NO₂ on *Betula pendula*, *Ostrya carpinifolia* and *Carpinus betulus* pollen fertility and human allergenicity. *Environ Pollut*, 186: 50-55.
- Cuínica, L.G., Abreu, I. & Esteves da Silva, J. (2014b). In vitro exposure of *Ostrya carpinifolia* and *Carpinus betulus* pollen to atmospheric levels of CO, O₃ and SO₂. *Environ Sci Pollut Res Int*, 21(3): 2256-2262.
- D'Amato, G. (2001). Airborne paucimicronic allergen-carrying particles and seasonal respiratory allergy. *Allergy*, 56: 1109-1111.
- D'Amato, G., Cecchi, L., Bonini, S., Nunes, C., Annesi-Maesano, I., Behrendt, H., Liccardi, G., Popov, T. & van Cauwenberge, P. (2007). Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*, 62: 976-990.
- Darbah, J.N., Kubiske, M.E., Nelson, N., Oksanen, E., Vapaavuori, E. & Karnosky, D.F. (2008). Effects of decadal exposure to interacting elevated CO₂ and/or O₃ on paper birch (*Betula papyrifera*) reproduction. *Environ Pollut*, 155(3): 446-452.
- De Castro-Alfageme, S. & Fernández-González, D. (Coord.). (2008). *Aerobiología y polinosis en Castilla y León*. Ed. Junta de Castilla y León. Valladolid.
- De Castro-Alfageme, S., Estrada-Velez, E., Vega-Maray, A.M., González-Parrado, Z., Fuentes, C.R. & Sánchez-Reyes, E. (2007). Información sobre niveles de polen en la atmósfera de Castilla y León. IX Congreso Nacional de Sanidad Ambiental. *Rev salud ambient*, 7(1): 58-59.
- De Castro-Alfageme, S., Fernández-González, D., González-Parrado, Z. Vega-Maray, A.M. & Valencia-Barrera R.M. (2012). Contribution to the quantification of Pla 1 and Platanus pollen in the atmosphere. *Abstract Book of the 5th European Symposium on Aerobiology*. Krakow (Poland).
- De Castro-Alfageme S., Fernández-González D., Valencia-Barrera R., Vega-Maray A., González-Parrado Z., Sánchez-Reyes, E., Mandrioli P. (2013). Relationship between aeroallergen Pla 1, Platanus pollen and air pollutant. *Pollen 2013*. 2nd International APLE-APLF Congress. Madrid.
- De Castro-Alfageme, S., Fernández-González, D., Calvo, A.I., Castro, A., Alonso-Blanco, E., Valencia-Barrera, R.M., Vega-Maray, A.M., González-Parrado, Z., Mandrioli, P & Fraile, R. (2015a). Pla 1 in the bioaerosol of Valladolid (Spain) and its implications on public health. *Abstract book of The European Aerosol Conference 2015*. Milano. Italy.
- De Castro-Alfageme, S., Fernández-González, D., Valencia-Barrera, R.M., Vega-Maray, A.M., González-Parrado, Z., Calvo, A.I., Castro, A. & Fraile, R. (2015b). Lol p 5 in the Bioaerosol of Valladolid (Spain) and its implications on public health. *Abstract book of The Mediterranean Palynology 2015 Symposium*. Rome. Italy.

- De Castro-Alfageme, S., Fernández-González, D., Valencia-Barrera, R.M., Vega-Maray, A.M., González-Parrado, Z., Calvo, A.I., Castro, A. & Fraile, R. (2015c). Environmental variables versus Platanus pollen and allergens. Principal Component Analysis. *Abstract book of The Mediterranean Palynology 2015 Symposium*. Rome. Italy.
- Deckers, I.A., McLean, S., Linssen, S., Mommers, M., van Schayck, C.P. & Sheikh, A. (2012). *Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies*. PLoS One, 7:e39803.
- Deguillaume, L., Leriche, M., Amato, P., Ariya, P.A., Delort, A.M., Pöschl, U., Chaumerliac, N., Bauer, H., Flossmann, A.I. & Morris, C.E. (2008). Microbiology and atmospheric processes: chemical interactions of primary biological aerosols. *Biogeosciences*, 5: 1073-1084.
- Díaz-Perales, A., Lombardero, M., Sánchez-Monge, R., Garcia-Selles, F.J., Pernas, M., Fernandez-Rivas, M., Baraber, D. & Salcedo, G. (2000). Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross reactivity among proteins of Artemisia pollen, Castanea nut and Rosaceae fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy*. 30: 1403-1410.
- Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 21 de mayo de 2008, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa. DO L 152 de 11 de junio de 2008.
- Edmonds, R. L. (1979). *Aerobiology. The ecological systems approach*. Dowden, Hutchinson & Ross, Inc., Stroudsburg, Pennsylvania. USA.
- Egger, M., Hauser, M., Mari, A., Ferreira, F., Gadermaier, G. (2010). The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 10(5): 326-335.
- Ehn, B.M., Ekstrand, B., Bengtsson, U. & Ahlstedt, S. (2004). Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J. Agric. Food Chem.*, 52: 1398-1403.
- Emanuel, M.B. (1988). Hay fever, a post industrial revolution epidemic: a history of its growth during the 19th century. *Clin Allergy*, 18(3): 295-304.
- Emberlin, J. (1998). The effects of air pollution on allergenic pollen. *Eur Respir Rev*, 8: 164-167.
- Enrique, E., Cistero-Bahima, A., Bartolome, B., Alonso, R., San Miguel-Moncin, M.M., Bartra, J. & Martinez, A. (2002). Platanus acerifolia pollinosis and food allergy. *Allergy*. 57(4): 351-356.
- Feo Brito, F., Mur Gimeno, P., Carnés, J., Fernández-Caldas, E., Lara, P., Alonso, A.M., García, R. & Guerra, F. (2010). Grass pollen, aeroallergens and clinical symptoms in Ciudad Real, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 20(4): 295-302.
- Fernández-González, D., Valencia-Barrera R.M., Vega Maray, A.M., Sánchez Sánchez, J.L., Rodríguez de la Cruz, D., González Parrado, Z., Fuertes Rodríguez, C.R., Sánchez Reyes, E., Estrada Vélez, E. & De Castro-Alfageme, S. (2006). Desarrollo de la Red Aerobiológica de Castilla y León (RACYL). *Libro de resúmenes del XV Symposium APLE*. Benalmádena (Málaga).
- Fernández-González, D., González Parrado, Z., Fuertes Rodríguez, C.R., Sánchez Reyes, E., Rodríguez de la Cruz, D., Vega Maray, A.M., Sánchez Sánchez, J.L., De Castro-Alfageme, S. & Valencia-Barrera R.M. (2008). Contenido palinológico durante el año 2007 en la atmósfera de la Comunidad de Castilla y León. *Libro de resúmenes del XVI International APLE Symposium of Palynology*. Palma de Mallorca (Balears).

- Fernández-González, D., González-Parrado, Z., Vega-Maray, A.M., Valencia-Barrera, R.M., Camazón-Izquierdo, B., De Nuntiis, P. & Mandrioli, P. (2010). *Platanus* pollen allergen, Pla 1: quantification in the atmosphere and influence on a sensitizing population. *Clin Exp Allergy*, 40: 1701-1708.
- Fernández-Rivas, M., van Ree, R. & Cuevas, M. (1997). Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 100: 728-733.
- Fernández-Rivas, M., González-Mancebo, E., Rodríguez-Pérez, R. & al. (2003). Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol.*, 112: 789-795.
- Fernández-Rivas, M. (2006). Alergia a los alimentos. En: Sociedad española de Alergología e Inmunología Clínica, editor. *Alergológica 2005*. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Egraf SA; 2006. p. 227-253.
- Fernández-Rivas, M., Bolhaar, S., González-Mancebo, E. & al. (2006). Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of plant food allergies. *J Allergy Clin Immunol*, 118: 481-488.
- Ferreira, F., Hawranek, T., Gruber, P., Wopfner, N. & Mari, A. (2004). Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*, 59: 243-267.
- Fuzzi, S., Andreae, M.O., Huebert, B.J., Kulmala, M., Bond, T.C., Boy, M., Doherty, S.J. & Guenther, A. (2006). Critical assessment of the current state of scientific knowledge, terminology and research needs concerning the role of organic aerosols in the atmosphere, climate and global change. *Atmos Chem Phys*, 6: 2017-2038.
- Gadermaier, G., Dedic, A., Obermeyer, G., Frank, S., Himly, M. & Ferreira, F. (2004). Biology of weed pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*, 4(5): 391-400.
- Galán, C., Cariñanos, P., Alcázar, P. & Domínguez, E. (2007). *Manual de Calidad y Gestión de la Red Española de Aerobiología*. Córdoba. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.
- Gangur, V., Kelly, C. & Navuluri, L. (2005). Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 95: 4-11.
- García-Hernández, J.J. (2010). *Detección de los niveles de proteínas alergénicas en el aire de Olea europea (Olea e 1). Cuantificación por métodos inmunológicos*. Tesis Doctoral. Universidad Politécnica de Cartagena.
- Gastaminza, G., Bartolomé, B., Bernedo, O., Uriel, M., Audicana, M.T., Echenagusia, M.A., Fernández, E. & Muñoz, D. (2005). Alergia al polen de las oleáceas en un lugar donde no hay olivos. *Alergol Inmunol Clin*, 20: 131-138.
- Gell, P.G.H. & Coombs, R.R.A. (1963). *Clinical Aspects of Immunology*. Ed. Blackwell Scientific. Wisconsin.
- Gershwin, L. J. (2015). Comparative immunology of allergic responses. *Annual Review of Animal Biosciences*, 3: 327-346.
- Ghunaim, N., Grönlund, H., Kronqvist, M., Grönneberg, R., Söderström, L., Ahlstedt, S. & van Hage-Hamsten, M. (2005). Antibody profiles and self reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen allergic patients from northern Europe. *Allergy*, 60: 185-91.

- González de la Pena, M.A., Villalba, M., García-López, J.L. & Rodríguez, R. (1993). Cloning and expression of the major allergen from yellow mustard seeds Sen a 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 190. pp: 648-653.
- González-Parrado, Z. (2010). *Estudio de partículas alergénicas de Plantago sp. y de los mecanismos relacionados con su presencia en la atmósfera*. Tesis Doctoral. Universidad de León.
- González Parrado, Z., Fuertes Rodríguez, C.R., De Castro-Alfageme, S., Vega-Maray, A.M., Fernández-González, D. & Valencia-Barrera, R.M. (2010). Análisis de esporas fúngicas alergénicas en la atmósfera de León, Miranda de Ebro y Zamora. *Libro de resúmenes del XVII Symposium APLE*. Orense.
- Guidós, G.A. & Almeida, V.M. (2005). Polinosis y aeroalérgenos. *Alergia asma e inmunología pediátrica*, 14 (2): 52-55.
- Gupta, R., Sheikh, A., Strachan, D.P. & Anderson, H.R. (2004). Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy*, 34: 520-526.
- Hanninen, A.R., Mikkola, J.H., Kalkkinen, N., Turjanmaa, K., Ylitalo, L., Reunala, T. & Palosuo, T. (1999). Increased allergen production in turnip (*Brassica rapa*) by treatments activating defense mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.*, 104: 194-201.
- Hill, D.J., Hosking, C.S., De Benedictis, F.M., Oranje, A.P., Diepgen, T.L. & Bauchau, V. (2008). Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin. Exp. Allergy*, 38: 161-168.
- Hirst, J.M. (1952). An automatic volumetric spore trap. *Ann Appl Biol*, 39: 257-265.
- Holt, P.G., Macaubas, C., Stumbles, P.A. & Sly, P.D. (1999). The role of allergy in the development of asthma. *Nature*, 402: B12-17.
- Hrabina, M., Peltre, G., Van Ree, R. & Moingeon, P. (2008). Grass pollen allergens. *Clin Exp Allergy Rev*, 8(1): 7-11.
- <http://www.abc.es/familia-vida-sana/20150516/abci-razones-somos-alergicos-201505141356.html>
- <http://www.sclaic.es/información-para-pacientes/>
- <http://www.seaic.org/inicio/seaic/congresos>
- <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/seguridadalimentaria/alergias-alimentarias/alergias-intolerancias-alimentarias>
- <http://www.efanet.org/written-declaration-crd>
- <http://www.efanet.org/air-quality>
- Huecas, S. (2001). *Biología molecular y caracterización inmunológica de dos alérgenos principales del polen de olivo: Ole e 1 y Ole e 9*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- Huynen, M. & Menne, B. (2003). *Phenology and human health: Allergic disorders*. Report of a WHO meeting, Rome, Italy.
- Igea, J.M. (2011). *La toxina polínica herbóida y el origen de la inmunoterapia*. Calatrava ediciones médicas singulares. Madrid.
- IV Plan de Salud Castilla y León, perspectiva 2020. (2016). Edita: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad.

- Jenerowicz, D., Silny, W., Dancza-Pazdrowska, A., Polanska, A., Osmola-Mankowska, A. (2012). Environmental factors and allergic diseases. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 19(3): 475-481.
- Kay, A.B.(1997). *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science.
- Kay, A.B. (2001). Allergy and allergic diseases.First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 344: 30-37.
- Knox, R.B. & Suphioglu, C. (1996). Environmental and molecular biology of pollen allergens.*Trends Plant Sci*, 1(5):156-164.
- Lauer, I., Miguel-Moncin, M.S., Abel, T., Foetisch, K., Hartz, C., Fortunato, D., Cistero-Bahima, A., Vieths, S. & Scheurer, S. (2007). Identification of a plane pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3. *Clin Expl Allergy*, 37(2): 261-269.
- Lessof, M.H. & Kelso, J.M. (1996). Pollen-food allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 98: 239-240.
- Leung, P.S., Chow, W.K., Duffey, S., Kwan, H.S., Gershwin, M.E. & Chu, KH. (1996). IgE reactivity against a cross reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 98: 954-961.
- Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera. B.O.E. nº 275 de 16 de noviembre de 2007.
- Lleonart, R., Cisteró, A., Carreira, J. & al. (1992). Food allergy: identification of the major IgE binding component of peach (*Prunus persica*). *Ann Allergy* 69: 128-130.
- López-Torrejón, G., Salcedo, G., Martín-Esteban, M., Díaz-Perales, A., Pascual, C.Y. y Sánchez-Monge, R. (2003). Lenc 1, a major allergen and vicilin from lentil seeds: protein isolation and cDNA cloning. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 112: 1208-1215.
- López-Torrejón, G., Crespo, J.F., Sánchez-Monge, R., Sánchez-Jiménez, M., Álvarez, J., Rodríguez, J. & Salcedo, G. (2005). Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy*. 35: 1065-1072.
- Lovinsky-Desir, S. & Miller, R.L. (2012). Epigenetics, asthma, and allergic diseases: a review of the latest advancements. *Current allergy and asthma reports*, 12(3): 211-220.
- Mandallaz, M.M., de Weck, A.L. & Dahinden, C.A. (1988). Bird-egg syndrome.Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *International Archives of Allergy and Immunology*. 87: 143-150.
- Mandrioli, P., Caneva, G. & Sabbioni C. (2003). *Cultural heritage and Aerobiology*. Kluwer Academic Publisher, Londres, Inglaterra.
- Marknell DeWitt, A, Niederberger, V., Lehtonen, P., Spitzauer, S., Sperr, W.R., Valent, P., Valenta, R. & Lindholm, J. (2002). Molecular and immunological characterization of a novel timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergen, Phl p 11. *Clin Exp Allergy*, 32(9): 1329-1340.
- Martínez-Fernández, J., Miguel-Valor, N. & Perote-Alejandre, A. (2011). *Alergias alimentarias ¿y ahora qué?* International Marketing and Communication SA. Madrid.
- Matricardi, P.M., Bockelbrink, A., Beyer, K., Keil, T., Niggemann, B., Grüber, C., Wahn, U., & Lau, S. (2008). Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin. Exp. Allergy*, 38: 493-500.

- Melchers, L.S. & Striver, M.H. (2000). Novel genes for disease-resistance breeding. *Curr.Opin. Plant Biol.*, 3: 147-152.
- Méndez de Inocencio, J. I., Huerta López, J. G., Bellanti, J. A., Ovilla Martínez, R. & Gutiérrez Escobar, A. (2008). *Alergia: Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. Ed. Panamericana. Buenos Aires.
- Mészáros, E. (1999). *Fundamentals of atmospheric aerosol chemistry*. Akadémiai Kiado, Budapest.
- Miki-Hirosige, H., Nakamura, S., Yasueda, H., Shida, T. & Takahashi, Y. (1994). Immunocytochemical localization of the allergenic proteins in the pollen of *Cryptomeria japonica*. *Sex Plant Reprod*, 7: 95-100.
- Mohapatra, S.S., Lockey, R.F. & Shirley, S. (2005). Immunobiology of grass pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*, 5 (5): 381-387.
- Monsalve, R.I., González de la Pena, M.A., Menendez-Arias, L., Lopez-Otin, C., Villalba, M. & Rodríguez, R. (1993). Characterization of a new oriental-mustard (*Brassica juncea*) allergen, Bra j IE: detection of an allergenic epitope. *Biochemical Journal*, 293: 625-632.
- Morrow, P.E. (1974). Aerosol characterization and deposition. *Am Rev Respir Dis*, 110 (Sup.): 88-90.
- Mygind, N., Dahl, R., Pedersen, S. & Thestrup-Pedersen K. (1996). *Essential Allergy*. Blackwell Science, Oxford.
- Nilsson, S. (1992). Aerobiology: an interdisciplinary and limitless science. *Int J Aerobiol*, Special issue: 23-27.
- Nowak-Wegrzyn, A., Bloom, K.A., Sicherer, S.H., Shreffler, W.G., Noone, S., Wanich, N. & Sampson, H.A. (2008). Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 122: 342-347.
- Orden SAN/417/ 2010, de 26 de marzo, por la que se crea el Registro Aerobiológico de Castilla y León. BOCyL nº 66 de 8 de abril de 2010.
- Orsi, M., Fernández, A., Follett, F.R., Marchisone, S., Saieg, G., Busoni, V.B., Tabacco, O. & Toca, C. (2009). Cow's milk protein allergy. Proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy. *Arch Argent Pediatr*, 107(5):459-470.
- Ortolani, C., Ballmer-Weber, B.K., Hansen, K.S., & al. (2000). Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105: 577-581.
- Pascual, C., Martín Esteban, M. & Fernández Crespo, J. (1992). Fish allergy: evaluation of the importance of cross reactivity. *Journal of Pediatrics*, 121: S29-S34.
- Pastorello, E.A., Farioli, L., Pravettoni, V. & al. (1999). The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol.*, 103: 520-526.
- Pastorello, E.A., Vieths, S., Pravettoni, V., Farioli, L., Trambaioli, C., Fortunato, D. & al. (2002). Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109: 563-570.
- Pathirane, L. (1975). Aerobiological literature in scientific periodicals. *Grana*, 15: 145-147.
- Peden, D.B. (2015). Does air pollution really cause allergy? *Clinical and experimental allergy*, 45(1): 3-5.

- Piédrola Gil & al. (2015). *La Salud y sus determinantes. Concepto de Medicina Preventiva y Salud Pública*. En: Medicina Preventiva y Salud Pública. Elsevier Massons eds. 12^a Ed. Barcelona.
- Pope, F.D. (2010). Pollen grains are efficient cloudcondensation nuclei. *Environ Res Lett*, 5: 6.
- Postigo, I., Guisantes, J.A., Negro, J.M., Rodríguez-Pacheco, R. & David-García, D. (2009). Identification of 2 New Allergens of *Phoenix dactylifera*. Using an Immuno proteomics Approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19(6): 504-507.
- Prescott, S.L., Macaubas, C., Holt, B.J., Smallacombe, T.B., Loh, R., Sly, P.D. & Holt, P.G. (1998). Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*. 160: 4730-4737.
- Radauer, C. & Breiteneder, H. (2006). Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol*, 117(1): 141-147.
- RASFF (2016). The RASFF 2015 annual report. European Commission. Health and Food Safety.
- Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire. BOE n° 25, de 29 de enero de 2011.
- Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, por el que se aprueba la norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, de los envasados en los lugares de venta a petición del comprador, y de los envasados por los titulares del comercio al por menor. BOE n° 54 de 4 de marzo de 2015.
- Reche, M., Pascual, C.Y., Vicente, J., Caballero, T., Martín Muñoz, F., Sánchez, S. & Martín Esteban, M. (2001). Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy*, 56: 1197-1201.
- REGLAMENTO (UE) No 1169/2011 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 1924/2006 y (CE) no 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) no 608/2004 de la Comisión. *Diario Oficial de la Unión Europea* 22.11.2011
- Ribeiro, H., Duque, L., Sousa, R., Cruz, A., Gomes, C., Esteves da Silva, J. & Abreu, I. (2014). Changes in the IgE-reacting protein profiles of *Acer negundo*, *Platanus x acerifolia* and *Quercus robur* pollen in response to ozone treatment. *Int J Environ Health Res*, 24(6): 515-527.
- Rodríguez, R., Villalba, M., Batanero, E., Palomares, O., Quiralte, J, Salamanca, G. & al. (2007). Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy. *J Investig Allergol Immunol.*, 17(S1): 56-62.
- Rodríguez-Pérez, R., Crespo, J.F., Rodríguez, J. & Salcedo, G. (2003). Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.*, 111: 634-663.

- Rodríguez-Pérez, R., Fernández-Rivas, M., González-Mancebo, E., Sánchez-Monge, R., Díaz-Perales, A. & Salcedo, G. (2003). Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 58: 635-640.
- Rogers, P.R. & Croft, M. (1999). Peptide dose, affinity, and time of differentiation can contribute to the Th1/Th2 cytokine balance. *J. Immunol.* 163: 1205-1213.
- Rojas-Hijazo, B., Garces, M.M., Caballero, M.L., Alloza, P. & Moneo, I. (2006). Unsuspected lupin allergens hidden in food. *International Archives of Allergy and Immunology*.141: 47-50.
- Rojas Soriano, R. (2000). *Capitalismo y Enfermedad*. Editorial Plaza y Valdez. 8ª. Ed. México.
- Romagnani, S. (1991). Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol. Today* 12: 256-257.
- Salcedo, G., Diaz-Perales, A. & Sanchez-Monge, R.(1999): Fruit allergy: plant defense proteins as novel potential panallergens. *Clin. Exp. Allergy*, 29: 1158-1160.
- Salcedo, G., Sánchez-Monge, R., Barber, D. & Díaz-Perales, A. (2007). Plant non-specific lipid transfer proteins: An interface between plant defence and human allergy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1771: 781-789.
- Sancho, A.I., Van Ree, R., Van Leeuwen, A. & al. (2008). Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *Int Arch Allergy Immunol.*, 146:19-26.
- Saxon, A., Diaz-Sánchez, D. (2005). Air pollution and allergy: you are what you breathe. *Nat. Immunol.*, 6: 223-226.
- Schoenwetter, W.F., Dupclay, L. Jr., Appajosyula, S., Botteman, M.F. & Pashos, C.L. (2004). Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*, 20:305-317.
- Sénéchal, H., Visez, N., Charpin, D., Shahali, Y., Peltre, G., Biolley, J. P. & Pham-Thi, N. (2015). A review of the effects of major atmospheric pollutants on pollen grains, pollen content and allergenicity. *The Scientific World Journal*, 2015.
- Shewry, P.R. & Lucas, A. (1997): Plant proteins that confer resistance to pest and pathogens. *Adv. Bol Res.*, 26: 135-192.
- Sicherer, S.H. & Sampson, H.A. (2009). Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu. Rev. Med.* 60: 261-277.
- Sloan, A.E. & Powers, M.E.(1986). A perspective on popular perceptions of adverse reactions to food. *J. Allergy Clin. Immunol.*,78: 127-133.
- Sousa, R., Duque, L., Duarte, A.J., Gomes, C.R., Ribeiro, H., Cruz, A., Esteves da Silva, J.C. & Abreu, I. (2012). In vitro exposure of *Acer negundo* pollen to atmospheric levels of SO₂ and NO₂: effects on allergenicity and germination. *Environ Sci Technol*, 46(4): 2406-2412.
- Steckelbroeck, S., Ballmer-Weber, B.K. & Vieths, S. (2008). Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J. Allergy Clin. Immunol.*121: 1323-1330.
- Stewart, G.A. & Thompson, P.J. (1996). The biochemistry of common aeroallergens. *Clin Exp Allergy*, 26(9), 1020-1044.
- Strachan, D.P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 299: 1259-1260.

- Suárez-Cervera, M., Takahashi, Y., Vega-Maray, A.M. & Seoane-Camba, J.A. (2003). Immunocytochemical localization of Cry j 1, the major allergen of *Cryptomeria japonica* (Taxodiaceae) in *Cupressus arizonica* and *Cupressus sempervirens* (Cupressaceae) pollen grains. *Sex Plant Reprod*, 16: 9-15.
- Suárez-Cervera, M. & Seoane-Camba, J.A. (2005). Biología celular del polen, origen y función de los alérgenos polínicos. In: Valero Santiago, A.L. & Cadahía García, A (Eds). *Polinosis II: Polen y alergia*. MRA Ediciones, S.L. Laboratorios Menarini S.A. Barcelona, pp. 39-50.
- Suárez-Cervera, M., Castells, T., Vega-Maray, A., Civantos, E., del Pozo, V., Fernández-González, D., Moreno-Grau, S., Moral, A., López-Iglesias, C., Lahoz, C. & Seoane-Camba, J.A. (2008). Effects of air pollution on Cup a 3 allergen in *Cupressus arizonica* pollen grains. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 101: 57-66.
- Suárez-Cervera, M., Vega-Maray, A.M., Castells, T., Rodríguez-Rajo, F.J., Asturias, J.A., Le Thomas, A. & Seoane-Camba, J (2008). An approach to the knowledge of pollen and allergen diversity through lipid transfer protein localisation in taxonomically distant pollen grains. *Grana*, 47: 272-284.
- Subiza Garrido-Lestache, F.J., Pola, J., Feo Brito, F. & Moral de Gregorio, A.S. (2007). Pólenes de interés en alergología en nuestro medio. In: Peláez, A. & Dávila, I.J. (Eds). *Tratado de Alergología*. Madrid, pp. 425-443.
- Takahashi, Y., Ohashi, T., Nagoya, T., Sakaguchi, M. Yasueda, H. & Nitta, H. (2001). Possibility of real-time measurement of an airborne *Cryptomeria japonica* pollen allergen based on the principle of surface plasmon resonance. *Aerobiologia*, 17 (4): 313-318.
- Takizawa, H. (2011). Impact of air pollution on allergic disease. *Korean J. Intern. Medicine*, 26: 262-273.
- Till, S., Durham, S., Dickason, R., Huston, D., Bungre, J., Walker, S., Robinson, D., Kay, A.B. & Corrigan, C. (1997). IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gamma expression. *Immunology*, 91: 53-57.
- Valenta, R., Duchene, M., Pettenburger, K., Sillaber, C., Valent, P., Bettelheim, P., Breitenbach, M., Rumpold, H., Kraft, D. & Scheiner, O. (1991). Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*, 253: 557-560.
- Valenta, R., Duchene, M., Ebner, C., Valent, P, Sillaber, C., Deviller, P., Ferreira, F., Tejkl, M., Edelmann, H., Kraft, D. & al. (1992). Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med*, 175: 377-385.
- Vandenplas, Y., Brueton, M., Dupont, Ch., & al. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*, 92:902-908.
- Van Loon, L.C. & Van Strien, E.A. (1999). The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiol. Mol. Plant. Pathol*, 55: 85-97.
- Van Ree, R., Voitenko, V., van Leeuwen, W.A., Aalberse, R.C. (1992). Profilin is a cross reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 98: 97-104.

- Van Ree, R. (2002). Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans*, 30: 910-913.
- Versini, M., Jeandel, P., Bashi, T., Bizzaro, G., Blank, M. & Shoenfeld, Y. (2015). Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC medicine*, 13: 81.
- Vieths, S., Scheurer, S. & Ballmer-Weber, B. (2002). Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci*, 964: 47-68.
- Wang, J. & Sampson, H.A. (2011). Food allergy. *J. Clin. Invest.* 121: 827-835.
- Wensing, M., Akkerdaas, J.H., van Leeuwen, W.A., Stapel, S.O., Bruijnzeel-Koomen, C.A., Aalberse, R.C. & al. (2002). IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol.* 110(3): 435-442.
- WHO (2003). Codex ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. Joint FAO/WHO Food Standards Program. Yokohama: World Health Organization. <http://www.codexalimentarius.net/>.
- Yang, C.Y., Hsieh, H.J., Tsai, S.S., Wu, T.N. & Chiu, H.F.J. (2006). Correlation between air pollution and post neonatal mortality in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Toxicol Environ Health*, 69: 2033-2040.
- Ziska, L.H. & George, K. (2004). Rising carbon dioxide and invasive, noxious plants: potential threats and consequences. *World Resour Rev*, 16: 427-447.
- Ziska, L.H., Epstein, P.R. & Rogers, C.A. (2008). Climate change, aerobiology, and public health in the Northeast United States. *Mitig Adapt Strat Glob Change*, 13: 607-613.



universidad
de león

■ Área de Publicaciones



Junta de
Castilla y León

