

Alergia a legumbres

M^a Dolores Paloma Ibáñez Sandín¹, Mercedes Martínez San-Ireneo², Milagros Lázaro Sastre³

¹ Sección de Alergia, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid. ² Servicio de Alergia. Hospital Ntra. Sra. Del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). ³ Clínica Alergoasma, Salamanca.

Introducción

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas que pertenecen al orden botánico *Fabales*. Se caracterizan porque su fruto se encuentra encerrado en vainas (del latín *legumen*, semillas encerradas en vainas). El orden *Fabales* comprende tres familias: *Mimosaceae*, *Papilionaceae* y *Cesalpiniaceae* (figura 1). La *Papilionaceae* es la familia más numerosa y a ella pertenecen las especies responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas por legumbres: *Lens culinaris* (lenteja), *Cicer arietinum* (garbanzo), *Pisum sativum* (guisante), *Arachis hipogea* (cacahuete), *Phaseolus vulgaris* (judías varias) y *Glycine max* (soja). Otras especies, como *Lathyrus sativus* (almorta), *Vicia fava* (haba) y *Lupinus albus* (altramuz), causan alergia con menos frecuencia.¹

Las familias *Mimosaceae* y *Cesalpiniaceae* incluyen árboles como es la *Acacia senegal* y la *Ceratonia siliqua*, de donde se obtiene la goma arábiga y goma garrofín, respectivamente, que se utilizan como aditivos alimentarios y excipientes de medicamentos.

Las legumbres son ricas en proteínas de alto valor biológico, próximo al de la carne y el pescado. El componente proteico de la semilla seca varía entre un 20 y un 30%, excepto para la soja, que es cerca del 35%. Su contenido en lípidos es bajo, excepto el cacahuete (49%), no contienen colesterol, en general tienen cantidades altas de calcio y hierro, y su principal carbohidrato es el almidón. Las legumbres secas también contienen azúcares (rafinosa y estequinososa) que el cuerpo humano no puede digerir, por lo que se depositan en el intestino y son fermentados por las bacterias intestinales y producen gas.²

Son una fuente importante y barata de proteínas de origen vegetal, por lo que forman parte fundamental de la dieta de muchos países, sobre todo tropicales y subtropicales. En los países mediterráneos, el cultivo de legumbres es extenso y constituyen un componente importante de la dieta, que se caracteriza por un gran consumo de legumbres, junto con cereales, aceite de oliva, fruta fresca y vegetales.

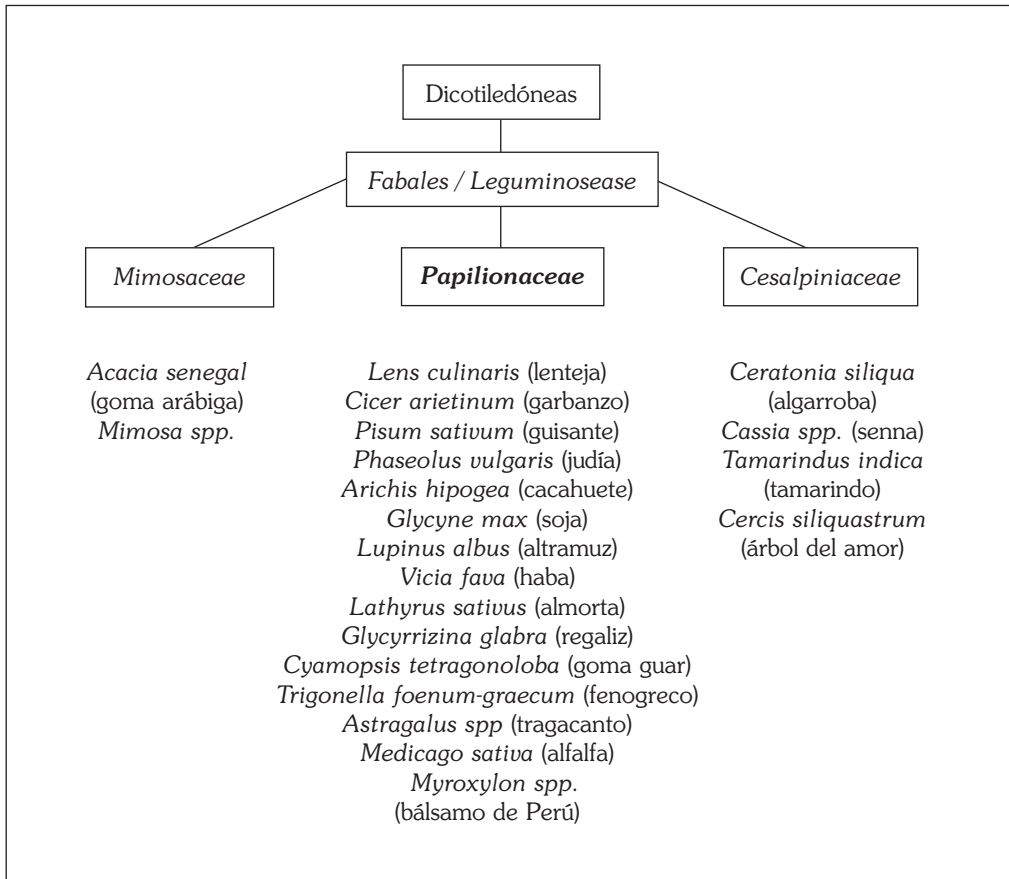


Figura 1. Clasificación botánica de las leguminosas.

Reacciones adversas a legumbres

Según la clasificación de reacciones adversas a alimentos propuesta por el Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI)³ y recientemente modificada en parte por el EAACI *Nomenclature Task Force*,⁴ las legumbres pueden producir varios tipos de reacciones adversas:

Reacciones tóxicas

- Las legumbres crudas contienen algunas sustancias tóxicas, como fitatos, taninos, saponinas y lectinas, que pueden afectar a la absorción de nutrientes. Estas sustancias son termolábiles y se eliminan por el proceso de cocción.

- **Latirismo.** Es un síndrome neurológico caracterizado por una rigidez muscular y parálisis de los miembros inferiores, causado por sustancias tóxicas contenidas en las semillas de la almorta. Para que aparezca este síndrome, se requiere un consumo habitual de almorta durante 2-3 meses. En comunidades económicamente pobres, como Bangladesh, Etiopía, India y Nepal, toma proporciones epidémicas debido al gran consumo de estas semillas.⁵

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad no alérgica o de intolerancia

- **Favismo:** es una enfermedad hematológica que se caracteriza por una anemia hemolítica aguda que se desarrolla en individuos con déficit de glucoasa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) después de la ingestión de habas (*Vicia fava*). Es más frecuente en los países mediterráneos, donde existe una alta prevalencia de déficit de G6PD y un gran consumo de habas.⁶

Reacciones alérgicas

- Mediadas por IgE

- **Alergia alimentaria.** Es la más frecuente de las reacciones alérgicas. Ocurre por ingestión, inhalación o contacto con las legumbres que habitualmente se consumen en la dieta.
- **Asma epidémica.** La inhalación de soja ha sido responsable de importantes epidemias de asma que tuvieron lugar en los puertos de Barcelona y Cartagena en la década de 1980.^{7,8}
- **Alergia ocupacional.** Se han descrito casos de rinitis y asma, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema y anafilaxia producidos por la exposición a:
 - Gomas vegetales de leguminosas utilizadas en la industria alimentaria (goma arábica, tragacanto, garrofín, guar), farmacéutica (goma arábica, guar), textil (goma guar), de impresión (goma arábica, guar).⁹
 - Harina de almorta en la colocación de tarimas,¹⁰ de altramuz en centro de investigación agrícola¹¹ y de soja en panadería y pastelería.^{12,13}
 - Vapores de cocción o por manipulación de judía verde, considerados como *patología ocupacional del ama de casa*.^{14,15}

- Otros mecanismos inmunológicos

- **Alergia alimentaria.** Enterocolitis inducida por proteínas de alimentos, descrita para la soja.¹⁶
- **Alergia ocupacional.** Neumonitis de hipersensibilidad por exposición a semillas de soja y algarroba.^{17,18}

En este capítulo se abordará preferentemente la alergia alimentaria mediada por IgE.

Alergenos

La mayoría de los alergenos de las legumbres son proteínas solubles en agua, con peso molecular entre 10 y 70 kDa (tabla 1).

TABLA 1
Principales alérgenos de las legumbres

Legumbre	Proteína (WM)	Alérgeno	Referencia
Cacahuete	Vicilina (63,5 kDa)	Ara h1	23
	Conglutina (17 kDa)	Ara h2	23
	Glicinina (60 kDa)	Ara h3	23
	Glicinina (37 kDa)	Ara h4	24
	Profilina (15 kDa)	Ara h5	24
	Conglutina (14,5 kDa)	Ara h6	24
	Conglutina (15,8 kDa)	Ara h7	24
Soja	Proteína vacuolar (tiol-proteasa) (30 kDa) (A)	Gly m Bd 30 K	26
	Proteínas hidrofóbicas (7,5 kDa) (E)	Gly m 1.0101	29
	(7 kDa) (E)	Gly m 1.0102	29
	Proteína de la cáscara (8 kDa) (E)	Gly m 2	30
	Profilina (14 kDa) (A)	Gly m 3	28
	Glicinina (58-62 kDa) (A)		19
	β -conglucina (42-76 kDa) (A) Inhibidor de tripsina (20 kDa) (A,O)		19 27,12
Lenteja	γ -vicilina (50 kDa: subu. 12-16)	Len c 1	34
	Proteína biotinilada (66 kDa)	Len c 2	34
Garbanzo	20-70 kDa		35,36
Guisante	Albúmina		39
	Vicilina (50-60 kDa)		40
	31 kDa		37
	20 kDa		38
	14 kDa		38
Judía blanca	23 kDa		37
	30-85 kDa		41
Altramuz	21 kDa		42
	35-55 kDa		42
Almorta	27 kDa		43
	51 kDa		43

Implicación de los alérgenos de la soja en: A, Alergia alimentaria; E, asma Epidémica; O, alergia Ocupacional.

Las proteínas de las legumbres se clasifican en globulinas (80%) y albúminas. La mayoría de los alérgenos de legumbres son globulinas.¹⁹ Las globulinas son las principales proteínas de almacenamiento y comprenden las vicilinas y las leguminas. Las aglutininas,

lectinas, inhibidores de las proteasas, inhibidores de la α -amilasa y fosfodiesterasa del cacahuete son componentes de la fracción albúmina. Existe una homología del 30-40% entre las globulinas de las especies del guisante, garbanzo y haba,^{20,21} y entre las fracciones de albúmina de la lenteja, el guisante y el garbanzo.²²

Cacahuete

Se conocen múltiples alérgenos en el cacahuete. Los alérgenos Ara h1, Ara h2 y Ara h3 han sido caracterizados, clonados y secuenciados. Estos alérgenos corresponden a una vicilina, una conglutina y una glicinina, respectivamente.²³ El Ara h1 y el Ara h2 son reconocidos por el 95% de los individuos alérgicos a cacahuete.²³ Recientemente, se han descrito tres alérgenos menores Ara h4, Ara h6 y Ara h7, y una profilina, panalérgeno de plantas (Ara h5).²⁴ Algunos autores han detectado que la sensibilización a Ara h6 se asocia a manifestaciones clínicas severas.²⁵

Soja

El Gly m Bd de 30 kDa, reconocido por más del 60% de los pacientes alérgicos a soja, y el inhibidor de tripsina de la soja se han reconocido como alérgenos importantes en la dermatitis atópica y reacciones alérgicas inmediatas por ingestión de soja.^{26,27} También se ha identificado una profilina (Gly m3) como un alérgeno importante de la soja.²⁸ Los alérgenos Gly m 1.0101 y Gly m 1.0102 son proteínas hidrofóbicas de 7,5 y 7 kDa, respectivamente. Estos alérgenos y el Gly m 2 se encuentran en la cascarilla de la soja y han sido implicados en las epidemias de asma de Barcelona y Cartagena.^{29,30} Aunque algunos alérgenos están implicados en los dos tipos de alergia a soja, la mayoría de los alérgenos de la soja implicados en la clínica por ingestión son diferentes a los implicados en el asma por inhalación de soja, por lo que es frecuente que los sujetos que presentan clínica por inhalación toleren la ingestión de soja.^{13,31}

Lenteja

Se ha estudiado la alergenidad de la lenteja por inmunodetección, utilizando extractos crudos y hervidos, y sueros de niños con alergia clínica a esta legumbre.³²⁻³⁴ Ibáñez y colaboradores,³² en un estudio realizado con 24 sueros de niños alérgicos a lenteja, confirmado por provocación oral positiva, observaron que el 92% de los sueros detectaban una banda de 53 kDa. Se identificaron unas 30 proteínas en un amplio rango de pesos moleculares (10-90 kDa). Las proteínas con pesos moleculares de 70, 52, 40, 21 y 18 kDa fueron reconocidas por más del 50% de los sueros. Otros autores españoles³³ obtuvieron resultados similares. Los sueros de niños alérgicos a lenteja detectaron bandas proteicas en el rango de 14-84 kDa. Más del 50% de los sueros identificaron bandas proteicas de 70 a 72, 68, 54, 40, 38 y 30 kDa. Posteriormente, Sánchez-Monge y colaboradores³⁴ identificaron y caracterizaron dos alérgenos de la lenteja hervida. Uno de ellos es un grupo de isoalérgenos de 12 a 16 kDa (Len c1), que son variantes de γ -vicilinas, probablemente producto del procesa-

miento de un precursor de 50 kDa. Son reconocidos por el 65% de los sueros de niños alérgicos a lenteja. Presenta una homología con las vicilinas del guisante y con el alérgeno Ara h1 de cacahuete, ambos de 50-60 kDa. El otro alérgeno (Len c2) es una proteína biotinilada de 66 kDa. Se han descrito proteínas homólogas en el guisante y otras especies.

Garbanzo

Martínez y colaboradores,³⁵ utilizando sueros de 19 niños con provocación oral positiva a garbanzo, detectaron que más del 80% de los sueros reconocían alérgenos de menos de 20 kDa y más del 50% se unían a otras proteínas de mayor peso molecular (50-70 kDa). Entre estas proteínas se encontraban dos de pesos moleculares próximos a 62,4 kDa y 18,6 kDa, similares a los alérgenos del cacahuete Ara h1 y Ara h2, respectivamente. En otro estudio realizado en población hindú, los sueros de pacientes alérgicos al garbanzo mostraron unión de IgE en el extracto de garbanzo a proteínas de pesos moleculares en el rango de 20 a 70 kDa. Los autores sugirieron que los alérgenos mayores podrían ser proteínas de 70, 64, 35, 26 y 20 kDa.³⁶

Guisante

En el extracto del guisante se han identificado bandas proteicas de 53, 48, 20 y 14 kDa reconocidas por los sueros de pacientes clínicamente sensibles a guisantes.^{37,38} Malley y colaboradores³⁹ identificaron la fracción albúmina del guisante como la más alérgica. Recientemente, se ha descrito la unión de IgE a la vicilina en el extracto de guisante, homóloga a la vicilina del cacahuete (Ara h1). Esta proteína fue detectada utilizando el suero de tres pacientes con historia de anafilaxia por guisante.⁴⁰

Judía blanca o alubia

Se han detectado bandas proteicas entre 60-68 kDa en extractos de judías con el suero de un paciente que había sufrido una reacción anafiláctica por judía.⁴¹ En otro estudio, el suero de un paciente monosensibilizado a la judía blanca y no a otras legumbres detectó una banda de 23 kDa.³⁷

Altramuz

La harina de altramuz se suele añadir a la pasta para aumentar su contenido proteico y ha sido implicada como causa de reacciones alérgicas. Se ha investigado la presencia de IgE específica a altramuz en el suero de pacientes alérgicos a cacahuete. Se detectaron bandas de 21 y de 35-55 kDa que unían IgE.⁴²

Almorta

Aunque la almorta se usa en la alimentación animal, se han descrito casos de alergia a esta legumbre. La alergenicidad de la almorta ha sido estudiada por *immunoblotting*. El

siero de un paciente con asma ocupacional que se dedicaba a la colocación de tarimas reconoció tres proteínas de 46, 32 y 28 kDa en el extracto de almorta.¹⁰ Los sueros de cuatro pacientes alérgicos a almorta identificaron alérgenos con pesos moleculares de 50,9 y 27,7 kDa.⁴³

Efecto del calor y la digestión sobre la alergenicidad

El tratamiento con calor modifica la estructura proteica de muchos alimentos vegetales y puede disminuir su alergenicidad. Sin embargo, la resistencia a la desnaturalización térmica, química y proteolítica es una característica común a las legumbres. Se ha demostrado la termoestabilidad de los alérgenos de la lenteja,^{32,44,45} el garbanzo,³⁵ el guisante,³⁹ el altramuza⁴² y la soja.⁴⁶ El cacahuete tostado es capaz de unir 90 veces más IgE de los sueros de los pacientes alérgicos a cacahuete que el crudo y, además, el cacahuete tostado es más resistente a la degradación de proteasas endógenas y la digestión gástrica.⁴⁷

El extracto de lenteja sometido a cocción durante 15 minutos mantiene la alergenicidad, incluso la puede aumentar.³² Por otro lado, en un estudio realizado por investigadores españoles, se demostró que la utilización de extractos hervidos de lenteja para la realización de *prick test* puede aumentar el valor diagnóstico de esta prueba y ayuda a diferenciar a los pacientes clínicamente alérgicos a lenteja de los que tienen IgE específica a lenteja, pero la toleran.⁴⁵

El extracto de garbanzo también conserva su alergenicidad cuando se somete a elevadas temperaturas.³⁵ Además, según los estudios de Martínez y colaboradores,³⁵ los sueros de los niños con alergia clínica a garbanzo reconocen bandas en la inmunodetección realizada tanto con extracto crudo como con el extracto hervido del garbanzo, mientras que los sueros de los niños con sensibilización subclínica detectan bandas proteicas casi exclusivamente en el extracto crudo. De este estudio se deduce que el garbanzo contiene alérgenos termoestables que podrían ser los responsables de la alergia sintomática a garbanzo.

Según Aalberse,⁴⁸ una característica que diferenciaría a los alérgenos alimentarios verdaderos de los incompletos sería su susceptibilidad al pH bajo del estómago y a las enzimas proteolíticas. Se ha demostrado que la subunidad β de la β -conglucina y el inhibidor de tripsina Kunitz de la soja y el alérgeno Ara h2 del cacahuete son estables a pH ácido y la acción de la pepsina.⁴⁹ Se ha descrito que los alérgenos de la lenteja son sensibles a la acción de ácido clorhídrico y proteasas como la papaína y la tripsina.⁴⁴ Sin embargo, otros estudios han comprobado que los antígenos de lenteja, garbanzo y guisante son resistentes a la acción del ácido clorhídrico.³⁷

Reactividad cruzada entre legumbres y otros alérgenos

Muchas plantas de origen vegetal pertenecen a familias y especies botánicas estrechamente relacionadas y tienen proteínas de estructuras homólogas con una reactividad cruzada inmunológica *in vitro* demostrada. Sin embargo, no todas estas proteínas tienen la misma alergenicidad, lo que implica que en muchas ocasiones no se puede determinar el

riesgo de padecer reacciones clínicas por reactividad cruzada en pacientes alérgicos a un alimento específico y decidir la dieta que debe seguir el paciente.

Como las diferentes especies de legumbres tienen proteínas homólogas,¹⁹⁻²¹ es frecuente encontrar IgE específica a varias legumbres en individuos que son sólo clínicamente alérgicos a alguna de ellas. En un estudio realizado en 66 niños españoles alérgicos a legumbres,⁵⁰ se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la sensibilización (*prick* y/o CAP positivo) a lenteja, garbanzo y almorta. Esta población de niños no consumía almorta, por lo que la elevada prevalencia de sensibilización a esta legumbre se debe atribuir a que tiene una alta reactividad cruzada con la lenteja, demostrada mediante estudios de ELISA-inhibición (datos no publicados).

En otros estudios se ha detectado una gran reactividad cruzada entre diferentes especies de legumbres, mediante pruebas cutáneas o técnicas *in vitro* (RAST, RAST-inhibición, SDS-PAGE-*Immunoblotting*). Barnett y colaboradores⁵¹ demostraron que los individuos alérgicos a cacahuete tenían IgE específica a otras legumbres. Mediante RAST inhibición detectaron reactividad cruzada entre cacahuete, guisante, soja y garbanzo. Sus recomendaciones de eliminar todas las legumbres de la dieta, basándose en sus estudios *in vitro*, fueron cuestionadas por Bernhisel-Broadbent, Taylor y Sampson. Estos autores detectaron por *immunodot blots* reactividad cruzada inmunológica entre cacahuete, soja, judía blanca, guisante y judía verde.³⁸ Además, 23 (37%) de los 62 pacientes con prueba cutánea positiva a alguna de estas legumbres tenían pruebas cutáneas positivas para las cinco legumbres. Sin embargo, estos mismos investigadores demostraron falta de relevancia clínica de la reactividad cruzada a legumbres en la población estudiada por ellos.⁵² Realizaron provocaciones abiertas o doble ciego controladas con placebo con las cinco legumbres y sólo dos de los 41 pacientes (5%) que tuvieron una provocación positiva o historia de anafilaxia con cacahuete tuvieron una reacción alérgica con soja. Otros ocho pacientes que tuvieron una provocación positiva a soja toleraron el cacahuete. No encontraron ninguna otra asociación de alergia clínica a legumbres en sus pacientes. Los autores concluyeron que la eliminación de la dieta de todas las legumbres no estaba indicada, aunque presentaran múltiples *prick tests* positivos a legumbres.

Los estudios de reactividad cruzada entre las legumbres más consumidas en la dieta mediterránea son escasos. Mediante ensayos de inhibición de IgE, con sueros de niños alérgicos a legumbres, se ha demostrado que existe una reactividad cruzada importante entre la lenteja, el garbanzo y el guisante (>80%), y algo menos con el cacahuete. Sin embargo, la judía blanca es la que menos alergenidad comparte con las legumbres anteriormente mencionadas^{37,53} (tabla 2).

En una serie de 55 niños alérgicos a legumbres,⁵⁴ 42 (76,4%) referían síntomas con dos o más legumbres. La media de legumbres implicada por niño fue de tres (rango de 1-5). Un total de 39 niños fueron provocados con dos o más legumbres; 32 niños (82%) tuvieron resultados positivos con dos o más legumbres: 17 niños (43,5%) con tres, 10 niños (25,6%) con dos y cinco niños (13%) con cuatro legumbres. La asociación de alergia a las diferentes legumbres, demostrada por provocación positiva, se muestra en la tabla 3. Además, la alergia clínica a lenteja, garbanzo y guisante se asoció en el 64,3% de los casos (18 niños de los 28 provocados con las tres legumbres tuvieron provocación positiva con las tres legumbres). La provocación positiva con lenteja, garbanzo, guisante y cacahuete ocurrió en tres casos, y con lenteja, garbanzo, guisante y judía blanca en dos casos.⁵⁴

TABLA 2
Inhibición (máx. %) de la unión de IgE a los extractos de legumbres por otras legumbres

		FASE SÓLIDA			
INHIBIDOR		Lenteja	Garbanzo	Guisante	Judía blanca
	Lenteja	97,9	91,1	87,7	74,3
	Garbanzo	75,9	93,5	80,8	77,2
	Guisante	80,4	85,1	80,1	81,6
	Judía blanca	49,0	41,5	64,5	69,9
	Cacahuete	72,4	73,1	79,1	75,8

TABLA 3
Frecuencia de asociación entre legumbres, observada en las provocaciones orales (n° de niños con provocación positiva a las dos legumbres / n° total de niños provocados con las dos legumbres)

	Garbanzo	Guisante	Judía blanca	Cacahuete	Haba
Lenteja	25/36 (69,4%)	22/30 (73,3%)	4/16 (25%)	4/8 (50%)	1/3 (33,3%)
Garbanzo	-	18/30 (60%)	4/15 (26,7%)	3/8 (37,5%)	-
Judía blanca		3/13 (23,1%)	-	-	-
Guisante			-	4/7 (57%)	1/3 (33,3%)
Cacahuete					1/2 (50%)

Estos resultados demuestran que la reactividad cruzada entre las diferentes legumbres más consumidas en nuestro medio se traduce en que los niños españoles presentan con frecuencia alergia clínica a dos o más legumbres.

Los estudios de reactividad cruzada entre legumbres y frutos secos son escasos y referidos casi exclusivamente al cacahuete. La cosensibilización a alimentos como cacahuete, frutos secos y semillas (sésamo, mostaza) es frecuente. En un estudio de 731 sujetos en el Reino Unido, el 59% de los sensibilizados a cacahuete estaban también sensibilizados a avellana, nuez o ambos,⁵⁵ pero el significado clínico de la reactividad cruzada de sus proteínas no está aún determinado. Se ha descrito que existe coalergia a cacahuete y frutos secos en el 23-50% de pacientes atópicos y esta proporción es significativamente más baja en la población general (2,5%).^{56,57}

La existencia de reactividad cruzada entre pólenes y alimentos de origen vegetal es frecuente.^{58,59} En un estudio realizado sobre una población infantil española, el 80% de los niños sensibilizados a legumbres lo estaba también a pólenes.⁶⁰ En este fenómeno de reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales se han implicado diferentes estructuras. Las proteínas relacionadas con la patogénesis (proteínas PR) del guisante y de la judía presentan cierta homología con el Bet v1 (44 y 55%, respectivamente).^{61,62} La unión de la IgE a la profilina del polen de *Lolium perenne* puede ser inhibida por el guisante y la soja.⁶³ Una proteína de 35 kDa identificada en el polen de abedul posee homología con la reductasa de isoflavonas (IFR) del guisante y la del garbanzo.⁶⁴ Se ha demostrado una reducción importante de la unión de la IgE en *immunoblots* de cacahuete si se incubaba con el alérgeno mayor de la artemisia Art v 1, de 60 kDa.⁶⁵ Hernández y colaboradores,⁶⁶ mediante estudios de RAST inhibición, demostraron reactividad cruzada entre cacahuete y guisante y *Lolium perenne*, *Olea europea*, *Artemisia vulgaris* y *Parietaria officinalis*.

En otros ensayos, se ha detectado que la IgE específica a lenteja y a garbanzo es poco inhibida por los pólenes de *Lolium perenne*, *Olea europea*, *Artemisia vulgaris* y *Betula alba*. Sin embargo, la IgE específica a guisante y judía blanca es inhibida en más del 50% por los cuatro pólenes.³⁷

Prevalencia y especies implicadas

La frecuencia de la alergia a legumbres está influida por los hábitos dietéticos de cada país o región, por lo que podríamos clasificarla en dos grandes grupos:

- Alergia a cacahuete y soja. Es más frecuente en los países anglosajones y Japón. En Reino Unido y EE.UU. se estima que la prevalencia de alergia a cacahuete en la población general es del 0,48⁵⁷-0,60%⁶⁷ y del 16 al 18% en niños con dermatitis atópica.^{68,69} En estos países es el alimento que causa más reacciones alérgicas graves inducidas por alimentos.⁷⁰ Aproximadamente el 50% de las reacciones clínicas desencadenadas por alergia a cacahuete son moderadas o graves, con dificultad respiratoria o colapso cardiovascular.^{70,71} En estos países, la exposición a cacahuete (en forma de mantequilla, dulces, comida asiática, etc.) es precoz e importante.⁷²

La soja es una fuente importante de proteínas. En ocasiones se introduce precozmente en la dieta, sobre todo en niños con alergia o intolerancia a proteínas de leche de vaca.⁷⁰ No existen estudios específicos sobre prevalencia de alergia a soja. En un estudio sobre alergia / intolerancia a alimentos en 480 neonatos, dos niños (0,4%) desarrollaron alergia a soja durante la infancia.⁷² En niños con dermatitis atópica la alergia a soja se ha descrito en el 1,8-4,4% de los casos.⁶⁸ En un estudio realizado en Italia,⁷³ se confirmó alergia a soja en el 1,2% (6/505) de los niños con historia sugestiva de alergia a alimentos y sólo en el 0,4% (1/243) de los niños con riesgo de atopia, que fueron alimentados con fórmula de soja como tratamiento preventivo de alergia. En EE.UU. no es frecuente que la soja sea responsable de reacciones anafilácticas o fatales.⁷⁰ Sin embargo, en un estudio realizado en Suecia por Foucard y colaboradores,⁷⁴ se implicó a la soja como causa frecuente de reacciones alérgicas graves, incluso mortales.

- **Alergia a otras legumbres, como lenteja, garbanzo, judía, o guisante.** Es más frecuente en países con dieta mediterránea y países asiáticos donde estas legumbres se consumen de forma habitual. En la India, las legumbres son alimentos básicos en la dieta. El garbanzo es el que más se consume en forma de harina y en gran variedad de preparaciones. En este país, las legumbres ocupan uno de los primeros lugares como causa de alergia a alimentos.³⁶

En nuestro medio, la prevalencia exacta de alergia a legumbres es desconocida. En España, donde el consumo de legumbres es frecuente, la alergia a estos alimentos ocupa el quinto puesto de alergia alimentaria en la infancia y el séptimo en los adultos.⁷⁵ En una serie de 355 niños alérgicos a alimentos, el 10% eran alérgicos a lenteja y el 6,7% a cacahuete.⁷⁶

En la población infantil española alérgica a legumbres, la lenteja es la responsable de la mayoría de las reacciones alérgicas (78%), seguida del garbanzo (72%), guisante (36%) y cacahuete (33%). Con menos frecuencia están implicadas las judías blanca y verde, y la soja.^{50,54}

Características clínicas

La alergia a legumbres es más frecuente en la población infantil española (más en niños que en niñas)⁵⁴ que en la adulta. En una serie de pacientes hindúes alérgicos a garbanzo, 23 de los 31 (74%) pacientes con provocación oral positiva tenían más de 12 años.³⁶ Esto implica ciertas diferencias entre la población española alérgica a legumbres y la asiática.

En muchos casos, los niños españoles presentan una reacción alérgica la primera vez que son expuestos a la legumbre implicada.⁵⁴ Los síntomas se suelen iniciar antes con la lenteja y el garbanzo (media de 15 y 18 meses, respectivamente), y algo más tarde con el guisante y el cacahuete (media 36 meses en ambos casos),⁵⁴ posiblemente porque son introducidos más tarde en la dieta.

Las diferentes manifestaciones alérgicas se pueden producir por:

- **Ingestión:** Es la vía de exposición más común. La aparición de las reacciones alérgicas suele ocurrir entre los pocos minutos y cuatro horas después de la ingestión de la legumbre.

Los síntomas pueden ser:

- **Cutáneos**, en los que se incluye el síndrome de alergia oral, la urticaria perioral o generalizada, y angioedema. Son los más comunes. Ocurren en el 40-70% de las provocaciones positivas con legumbres tanto en población mediterránea,^{33,54} como hindú,³⁶ como anglosajona.⁵² Pueden aparecer de forma aislada, pero por lo general se asocian con otros síntomas. Las legumbres también han sido implicadas como desencadenantes o causantes de reanudaciones de dermatitis atópica,^{68,69} pero su objetivación durante las provocaciones orales no es habitual.
- **Respiratorios** (rinitis-conjuntivitis y asma). Se han descrito en el 44-55% de las provocaciones orales positivas,^{33,36,52,54} aunque son referidos con menos frecuencia por los pacientes y suelen presentarse en niños con antecedentes de asma.
- **Digestivos** (vómitos y diarrea). Pueden presentarse de forma inmediata en el 15-30% de las provocaciones orales positivas.^{33,36,52,54} La *enterocolitis inducida por proteínas de alimentos* se caracteriza por una reacción tardía (horas) de vómitos y diarrea, con aumento de leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica tras la ingestión del alimento implicado. Se puede producir en lactantes y niños pequeños que toman fórmula de proteínas de soja y generalmente se resuelven antes de los dos años de edad.⁷⁷
- Las **reacciones graves o de anafilaxia** se han descrito en el 9-20% de las provocaciones orales con legumbres.^{33,36,54} Se han publicado casos de anafilaxia por lenteja,⁷⁸ garbanzo,⁷⁹ judía⁴¹ y otras legumbres, pero es la sensibilización a cacahuete la que con más frecuencia se ha asociado, sobre todo en población anglosajona, a síntomas graves e incluso reacciones mortales.⁸⁰⁻⁸² Estas reacciones suelen ser producidas por pequeñas cantidades de cacahuete que en ocasiones se ingieren de forma inadvertida.⁸⁰
- **Contacto e inhalación:**
 - Urticaria local por contacto directo con legumbres o indirecto por vehículo contaminado (contacto humano, utensilios de cocina).⁸³
 - Rinitis / asma / urticaria por inhalación de vapores de cocción de legumbres (lenteja, garbanzo, guisante) en pacientes con alergia a estos alimentos.^{84,85} Se han descrito casos de síntomas respiratorios por manipulación de judía verde, considerada la *patología ocupacional del ama de casa*.^{14,15}
 - Asma por inhalación de harina de almorta.^{86,87}
 - Asma por polvo de soja, descrito en panaderos^{12,13} y en las epidemias de Barcelona y Cartagena que tuvieron lugar en la década de 1980, coincidiendo con las descargas de esta legumbre en los puertos de ambas ciudades.^{7,8} Estos pacientes suelen tolerar la ingestión de soja.
 - Reacciones anafilácticas por contacto e inhalación de los vapores de cocción de lenteja y garbanzo.⁷⁸

Diagnóstico

En el estudio de la alergia a legumbres, se seguirán las recomendaciones generales expresadas en el artículo de opinión sobre *Metodología Diagnóstica en la Alergia a Alimentos* del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.⁸⁸

Para realizar un correcto diagnóstico de alergia a legumbres, además de detectar que el paciente está sensibilizado, se debe demostrar que dicha sensibilización tiene repercusión clínica. Por esta razón, el diagnóstico se basa en la historia clínica y en la demostración de IgE específica, pero además, en la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico se debe confirmar con provocaciones controladas.⁸⁸

En la **historia clínica**, además de recoger los datos habituales, hay que reseñar en la anamnesis inicial y de las sucesivas revisiones la tolerancia a otras legumbres, diferentes a la implicada, antes y después de la reacción, o las posibles reacciones por exposición accidental a esta legumbre (vapores de cocción, contactos indirectos, alimentos ocultos).

Se debe determinar la **IgE específica** frente a la o las legumbres con las que el paciente ha presentado una reacción sugestiva de alergia y, debido a la existencia demostrada de reactividad cruzada entre las diferentes legumbres, también frente a las que habitualmente se consumen en la región donde vive. La siguiente batería puede ser orientativa para el estudio de alergia a legumbres, admitiendo variaciones según los hábitos de alimentación del paciente: lenteja, garbanzo, guisante, judía blanca o pinta y verde, cacahuete, soja, almorta, haba y altramuç.

La **prueba cutánea** en *prick* es el método de elección para demostrar una sensibilización mediada por IgE a una legumbre.⁸⁸ Se recomienda utilizar extractos de legumbres hervidas, ya que tienen una rentabilidad diagnóstica superior que el extracto crudo.⁴⁵ Se puede recurrir al método *prick-prick* cuando no se disponga del extracto de un determinado alimento o si se observan discrepancias entre la historia clínica y el resultado de las pruebas con extractos comerciales.⁸⁸

La determinación de **IgE sérica específica** debe considerarse una alternativa a las pruebas cutáneas cuando no es posible la realización de las mismas.⁸⁸ Sampson y colaboradores⁸⁹ han descrito que una determinación de IgE específica frente a cacahuete mayor o igual de 15 kU/L tiene un valor predictivo de provocación doble ciego controlada con placebo positiva o de alergia sintomática de >95%. Sin embargo, no pudieron detectar la concentración de IgE específica a soja que determinase el riesgo de padecer una reacción alérgica a esta legumbre.

En la mayoría de las ocasiones, para llegar al diagnóstico definitivo de alergia a una legumbre, es necesaria la realización de una **provocación controlada**, ya que la sospecha por historia clínica más la detección de IgE específica no siempre indica que exista una alergia sintomática. Para la realización de las provocaciones orales controladas con legumbres se seguirán las recomendaciones generales expresadas en el artículo de opinión sobre *Metodología Diagnóstica en la Alergia a Alimentos* del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.⁸⁸

Indicaciones de provocación controlada

Con la legumbre implicada en la reacción alérgica: En un número considerable de casos, los pacientes toleran la legumbre implicada a pesar de estar sensibilizados

a ella (figura 2).⁵⁴ Por esta razón, en la mayoría de los casos en los que se sospeche alergia a legumbres, el abordaje diagnóstico incluirá la realización de pruebas de provocación controlada para confirmar que la sensibilización detectada a la legumbre es la responsa-

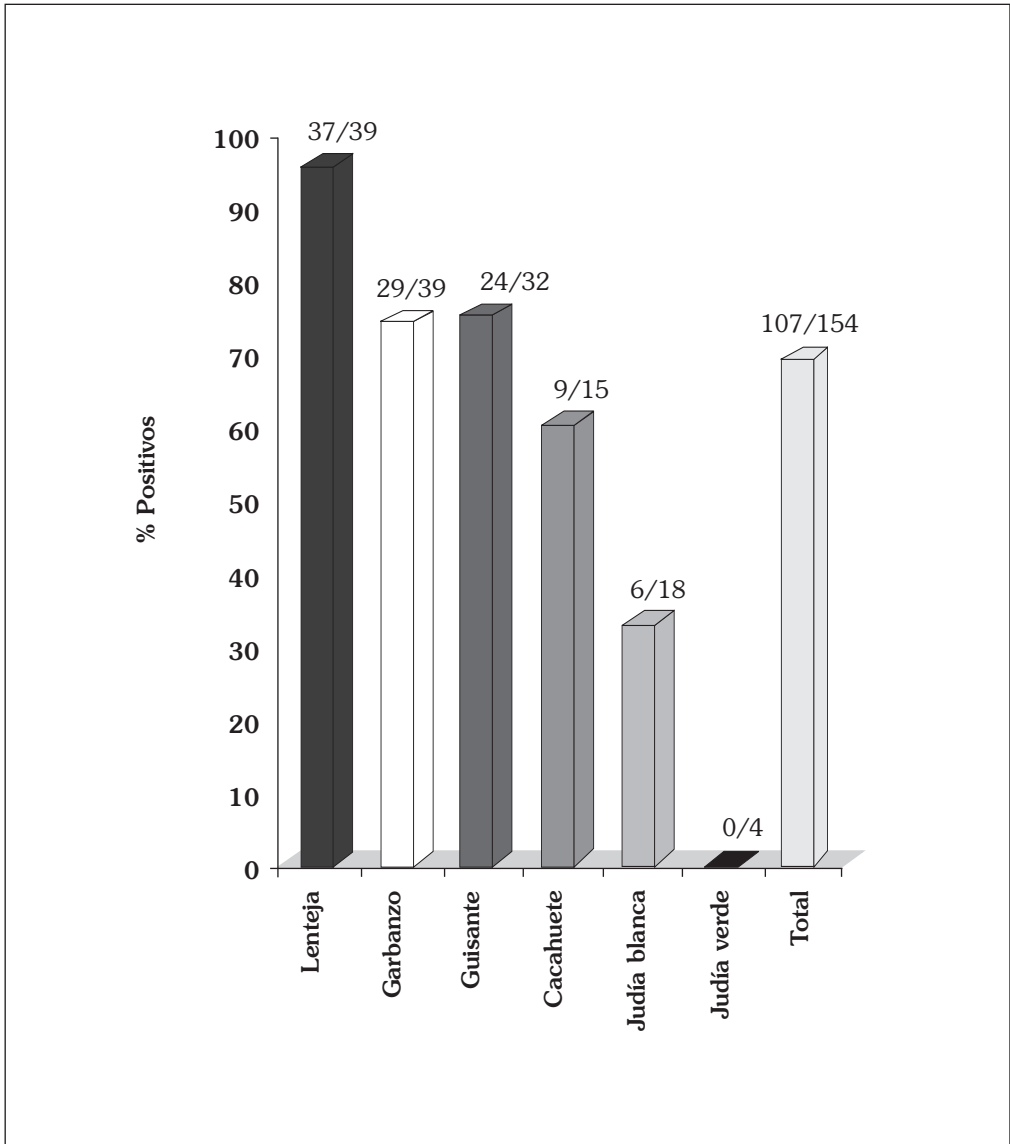


Figura 2. Resultados de provocaciones orales con las legumbres de consumo más habitual en nuestro medio. Los resultados positivos están expresados sobre el total de provocaciones con cada legumbre (provocaciones positivas / provocaciones totales).

ble de la reacción alérgica. Sin embargo, una historia clínica compatible con alergia a una legumbre más la demostración de la existencia de IgE específica a dicha legumbre puede ser suficiente para el diagnóstico de alergia clínica, si la reacción ha puesto en peligro la vida del paciente y existe una clara relación entre la ingestión del alimento y el desarrollo de la reacción, o si la reacción ha ocurrido en más de una ocasión con la misma legumbre y con una relación causa-efecto inequívoca.⁸⁸

En niños pequeños, aunque la reacción desencadenada por alergia a alguna legumbre haya sido grave o se haya repetido en más de una ocasión, está indicada la provocación controlada en el manejo evolutivo tras una dieta de exclusión del alimento de meses o años.

Con otras legumbres: En los niños españoles alérgicos a legumbres, es frecuente que las provocaciones orales sean positivas con varias legumbres, sobre todo con lenteja, garbanzo y guisante⁵⁴ (tabla 3). A pesar de ello, dado el bajo valor predictivo positivo de las pruebas cutáneas y de la IgE sérica específica a alimentos, en muchas ocasiones hay que demostrar tolerancia o alergia clínica mediante provocaciones controladas:

- Con la o las legumbres a las que el paciente está sensibilizado (*prick* o IgE sérica específica positiva), que no haya tolerado con posterioridad a la reacción y posiblemente vaya a consumir en un futuro.

- En niños, con las legumbres más importantes desde el punto de vista dietético (lenteja, garbanzo, guisante) que aún no hayan introducido en la dieta y a las que estén sensibilizados.

- A los niños con sensibilización clínica a múltiples legumbres se les puede realizar provocación oral controlada con judía verde y blanca o pinta, si no las han introducido aún en la dieta. Estas legumbres son las que menos reacciones alérgicas producen en la población infantil española y suponen un buen aporte nutricional.^{37,54}

- Aunque no es frecuente la alergia a soja entre los niños españoles, en los alérgicos a leche y legumbres hay que evaluar especialmente la tolerancia a soja si el niño está sensibilizado, mediante provocación controlada, ya que la leche de soja es una alternativa válida como sustitución de las proteínas de leche de vaca.

Tipo de provocación oral

La Provocación Oral Doble Ciego Controlada con Placebo (PODCP) está considerada como la prueba definitiva en el diagnóstico de alergia a alimentos. Sin embargo, las dificultades en su realización y la comprobación de la utilidad diagnóstica de las Provocaciones Orales Abiertas (POA) y la Provocación Oral Simple Ciego Controlada con Placebo (POSCP) aconsejan la inclusión de estas dos últimas en el protocolo.⁸⁸

POA: se prepara la legumbre, únicamente cocida y sin condimentar. Se inicia la provocación con la mitad de la mínima cantidad del alimento (según anamnesis) que dio origen a la última reacción. Se irán doblando las cantidades de alimento con intervalos de 30 a 90 minutos hasta que se desencadene una reacción alérgica o hasta alcanzar la cantidad habitual en la dieta según la edad del paciente. Un resultado negativo de la POA excluye el diagnóstico de alergia. Si el resultado es claramente

positivo (urticaria, vómitos, rinitis, asma), es suficiente para confirmar el diagnóstico. Si los síntomas que manifiesta el paciente son inespecíficos, como abdominalgias, malestar general, etc., hay que realizar una PODCP o POSCP para la confirmación diagnóstica.

POSCP y PODCP: Se fijarán las dosis a intervalos de tiempo igual que en la POA. En ambos casos es necesario el enmascaramiento de la legumbre en un vehículo (p.ej. otro alimento) o encapsulada (la harina de la semilla de la legumbre, p.ej. almorta, o semilla triturada, p.ej. cacahuete o legumbre cocinada y liofilizada). Toda PODCP negativa deberá confirmarse con una POA.

Dieta de eliminación-provocación

En los pacientes con sintomatología crónica, especialmente dermatitis atópica, con sensibilización a legumbre y en ausencia de una clara relación temporal entre ingestión de la legumbre y exacerbación de los síntomas, puede ser necesario instaurar una dieta de eliminación-provocación. La dieta de exclusión de la o las legumbres a las que el paciente está sensibilizado se realizará en periodos de 2-3 semanas de duración, junto con el registro diario de síntomas. Si éstos mejoran, se realizará una prueba de provocación con cada legumbre por separado. Si es positiva, confirma el diagnóstico. Si la provocación controlada es negativa, se introduce cada alimento por separado en la dieta, con registro diario de los síntomas. Después de un periodo de exclusión en pacientes con dermatitis atópica, la prueba de provocación con la legumbre a la que el paciente está sensibilizado debe realizarse de forma controlada, ya que puede provocar una reacción alérgica inmediata grave.

Prueba de provocación inhalativa

En las situaciones excepcionales de asma como síntoma aislado por inhalación de polvo de semillas o inhalación de vapores de cocción de legumbres, habría que considerar la realización del test de provocación bronquial específica, sobre todo en casos de patología respiratoria ocupacional o en situaciones de investigación epidemiológica. La metodología para polvo de semillas sería la misma que para cualquier prueba de provocación inhalativa específica con antígeno.

Legumbres como alimento oculto

Las proteínas de las legumbres tienen propiedades emulgentes, por lo que se utilizan como aditivos dentro del grupo de espesantes, emulgentes o estabilizantes.⁹⁰ Las más empleadas son la soja y las gomas vegetales. Pueden estar presentes en muchos productos manufacturados y desencadenar reacciones alérgicas por ingestión inadvertida.⁹¹⁻⁹⁵

El cacahuete no se considera un aditivo alimentario, pero se incluye con frecuencia en alimentos manufacturados y se puede ingerir como alimento oculto.⁹⁵ Como con el aceite de soja, se afirma que el aceite de cacahuete no es alergénico. Sin embargo, hay artículos que sugieren que algunos aceites de cacahuete contienen alérgenos, por lo que es posible que

puedan provocar reacciones adversas en pacientes alérgicos a cacahuete.⁹⁶ Moneret-Vautrin y colaboradores⁹⁷ demostraron mediante provocaciones orales que las leches infantiles que contenían aceite de cacahuete eran capaces que producir reacciones alérgicas.

En la India, la harina de garbanzo es añadida a múltiples alimentos, incluida la leche para enriquecerla. Incluso se suele aplicar pasta de harina de garbanzo a los niños después del baño.³⁶

Historia natural y manejo evolutivo

Se conoce poco de la evolución natural de la alergia a legumbres diferentes a la soja y el cacahuete. La mayoría de los estudios avalan la opinión de que la alergia a cacahuete no se resuelve y afecta de forma similar a niños y adultos de la población general.^{57,70} Bock y colaboradores⁹⁸ hicieron un seguimiento de 32 niños (entre 1 y 14 años, con una media de siete) alérgicos a cacahuete, confirmado por PODCP, durante una media de siete años y encontraron que ninguno de ellos llegó a tolerarlo. Por el contrario, Houriane y colaboradores detectaron que los niños alérgicos a cacahuete podían llegar a tolerarlo si la alergia se manifestaba precozmente (media de 11 meses).⁹⁹ Estos estudios parecen indicar que los niños más pequeños pueden llegar a tolerar el cacahuete, pero si persiste en niños mayores, es difícil que se supere.

La historia natural de la alergia a soja indica que generalmente es una alergia transitoria en niños. Se ha demostrado que la mayoría de los niños pequeños alérgicos a soja la llegaban a tolerar aproximadamente a los dos años.^{70,72}

Los pocos estudios sobre la evolución de la alergia a legumbres del área mediterránea han demostrado que, como la mayoría de la alergia a alimentos que afecta a la población infantil, comienza en los primeros años de vida y desaparece tras una dieta de exclusión del alimento, a pesar de la persistencia más prolongada de pruebas cutáneas e IgE sérica específica positiva. En el estudio en población española,⁵⁴ tras un seguimiento medio de tres años, el 54% de los niños menores de tres años y el 12% de los mayores de tres años desarrollaron tolerancia a una o varias legumbres a las que eran alérgicos. El 23% de los niños inicialmente alérgicos a lenteja, el 12,5% de los alérgicos a garbanzo, el 11% de los alérgicos a guisante y el 5,5% de los alérgicos a cacahuete toleraron estas legumbres después de un periodo de exclusión de la dieta. El 40% de los niños menores de tres años alérgicos a lenteja llegaron a tolerarla y sólo el 8,7% de los que tenían más de tres años. Los niños que llegaban a tolerar esta legumbre tenían un tamaño de pápula de la prueba cutánea y niveles de IgE específica en suero significativamente menor que los niños con alergia clínica.⁵⁴ Otros estudios también sugieren que la disminución del tamaño de la pápula de la prueba cutánea y de los niveles de IgE específica en suero a cacahuete puede orientar sobre el momento de tolerancia de esta legumbre.^{89,99}

En contraste con los resultados expuestos, en la población hindú la alergia a garbanzo persiste e incluso puede ser más frecuente en la población adulta que en la infantil.³⁶

Por los datos mencionados, parece demostrado que la evolución natural de la alergia a legumbres en niños es llegar a tolerarlas después de haber realizado una dieta de exclusión durante un tiempo más o menos prolongado, y es más probable en los niños más pequeños.

Es importante que el niño realice una dieta lo más completa posible desde el punto de vista nutricional, por lo que se debe intentar reintroducir lo más precozmente posible la legumbre que se pueda tolerar. Se recomienda realizar una valoración de la alergia clínica a legumbres mediante anamnesis, *prick* / IgE sérica específica y provocación, si procede, en intervalos de 6 a 24 meses. En adolescentes y adultos, la probabilidad de llegar a tolerar la legumbre a la que son alérgicos es más baja, por lo que no está indicado el realizar un estudio de alergia a legumbres con tanta frecuencia.

Tratamiento

El único tratamiento eficaz, una vez realizado el diagnóstico de alergia a legumbres, consiste en la instauración de una dieta estricta de eliminación de la legumbre a la que el paciente es sensible. También tienen que evitar el contacto o la exposición a vapores de su cocción.

Está indicada la dieta de exclusión de las legumbres que el paciente no esté tolerando habitualmente y para las que se demuestre IgE específica y no se haya confirmado la tolerancia mediante pruebas de provocación controlada. Sin embargo, es importante reseñar que la exclusión de una legumbre de la dieta se debe basar en una provocación positiva y que el resultado de las pruebas cutáneas no puede condicionar una dieta de exclusión prolongada.

Los pacientes alérgicos a cacahuete o soja tienen que tener especial cuidado con los productos manufacturados, ya que son las legumbres de consumo habitual que con más frecuencia se encuentran como alimentos ocultos. Se deben leer los etiquetados de los alimentos para poder evitar fuentes ocultas de alérgenos.

Las reacciones alérgicas agudas por legumbres se deben tratar como cualquier reacción alérgica tipo I, dependiendo del cuadro clínico y la edad del paciente. El medicamento de elección para este tipo de reacciones es la adrenalina. En la mayoría de los casos descritos de muertes por reacciones alérgicas a legumbres (cacahuete), los pacientes no habían sido tratados precozmente con adrenalina.⁸⁰ Si el paciente ha sufrido una reacción grave por legumbres o existe la posibilidad de ingestión accidental de la legumbre a la que el paciente es alérgico, se le debe recomendar que tenga disponible en cualquier momento adrenalina precargada para poder administrársela él mismo o sus cuidadores.

Se ha investigado la utilización de la inmunoterapia en el tratamiento de alergia a cacahuete.^{100,101} Nelson y colaboradores¹⁰¹ llevaron a cabo un estudio con *rush* inmunoterapia realizada a doble ciego, controlada con placebo, para el tratamiento de la anafilaxia a cacahuete. Aunque los pacientes del grupo activo aumentaron su tolerancia a la ingestión de cacahuete, la alta incidencia de reacciones sistémicas ha hecho que se investiguen métodos alternativos diferentes a la inmunoterapia tradicional. La inmunoterapia con proteínas mutadas conseguiría reducir o abolir la unión de IgE, mientras que permanecería su capacidad de estimular a las células T. La mutación del cDNA de los alérgenos mayores del cacahuete Ara h1 y Ara h2 expresaría menos proteínas alérgicas sin que se alterasen los epítomos de células T.¹⁰²

Recientemente, Leung y colaboradores¹⁰³ han demostrado que la terapia con un anticuerpo monoclonal (TNX-901) anti-IgE aumenta significativamente el umbral de

tolerancia a cacahuete, demostrado por provocación oral en un estudio doble ciego controlado con placebo en 84 pacientes alérgicos a cacahuete. Este efecto debería traducirse en una protección contra una gran parte de las ingestiones accidentales de cacahuete.

Bibliografía

1. MARTÍNEZ M, IBÁÑEZ MD, FERNÁNDEZ-CÁLDAS E. Hypersensitivity to members of the botanical order Fabales (legumes). *Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 187-199.
2. MATAIX J, SALIDO GM. Importancia de las legumbres en la nutrición humana. Fundación Española de la Nutrición, Escuela de Nutrición de la Universidad de Granada Publicaciones: Serie Informes n° 1, 1985.
3. BRUIJNZEEL-KOOMEN C, ORTOLANI C, AAS K, BINDSLEV-JENSEN C, BJÖRKSTÉN B, MONERET-VAUTRIN D, WÜTHRICH B. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
4. JOHANSSON SG, HOUROHANE JO, BOUSQUET J ET AL. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
5. SPENCER PS, LUDOLPH AC, KISBY GE. Neurologic diseases associated with use of plant components with toxic potential. *Environmental Res* 1993; 62: 106-13.
6. GAETANI GF, ROLFO M, ARENA S, MANGERINI R, MELONI GF, FERRARIS AM. Active involvement of catalase during hemolytic crises of favism. *Blood* 1996; 88: 1.084-1.088.
7. ACEVES M, GRIMALT JO, SUNYER J, ANTO JM, REED CE. Identification of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *J Allergy Clinical Immunol* 1991; 88: 124-134.
8. NAVARRO C, MÁRQUEZ M, HERNANDO L, GALVÁN F, ZAPATERO L, CARAVACA F. Epidemic asthma in Cartagena, Spain, and its association with soybean sensitivity. *Epidemiology* 1993; 4 (1): 76-79.
9. DE LAS HERAS GONZALO M. Asma ocupacional por gomas vegetales. En: *Patología respiratoria alérgica ocupacional*. Sastre y Quirce (eds). Madrid 2003, 207-225.
10. PORCEL S, LEÓN F, MARTÍN CALDERÍN P ET AL. Occupational asthma caused by grass pea used in the industrial processing of parquet. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 207-211.
11. CRESPO JF, RODRÍGUEZ J, VIVES R ET AL. Occupational IgE-mediated allergy after exposure to lupine seed flour. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 295-297.
12. BAUR X, PAU M, CZUPPON A, FRUHMANN G. Characterization of soybean allergens causing sensitization of occupationally exposed bakers. *Allergy* 1996; 51: 326-330.
13. QUIRCE S, POLO F, FIGUEREDO E, GONZÁLEZ R, SASTRE J. Occupational asthma caused by soybean flour in baker-differences with soybean-induced epidemic asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 839-846.
14. ÍGEA JM, FERNÁNDEZ M, QUIRCE S, DE LA HOZ B, Díez GÓMEZ ML. Green bean hypersensitivity: an occupational allergy in a homemaker. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 33-35.
15. DAROCA P, CRESPO JF, REAÑO M, JAMES JM, LÓPEZ-RUBIO A, RODRÍGUEZ J. Asthma and rhinitis induced by exposure o raw green beans and chards. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 215-218.
16. POWEL GH. Milk -and soy- induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978; 93: 553-560.
17. ZUBELDIA JM, GIL P, MIRALLES P, DE BARRIO M, ARANZÁBAL A, HERRERO T, RUBIO M, BOUZAS E, BAEZA ML. Hypersensitivity pnemonitis caused by soybean antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 622-626.

18. FRANCO-VICARIO R, GAMBOA P, ESCALANTE V, PUEYO V, SANZ ML, SOLANO D, MIGUEL F. Hypersensitivity pneumonitis induced by exposure to the legume algarroba. *Allergy* 1997; 52: 478-479.
19. BREITERNEDER H, EBNER C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
20. KLOZ J, TURKOVÁ V. Legumin vicilin and proteins similar to them in the seeds of some species of the Viciaceae family (a comparative serological study). *Biol Plant* 1963; 5: 29-40.
21. JACKSON P, BOULTER D, THURMAN DA. A comparison of some properties of vicilin and legumin isolated from seeds of *Pisum sativum*, *Vicia faba* and *Cicer arietinum*. *New Phytol* 1969; 68: 25-33.
22. CROY RR, HOQUE MS, GATEHOUSE JA, BOULTER D. The major albumin proteins from pea (*Pisum sativum* L). Purification and some properties. *Biochem J* 1984; 218: 795-803.
23. BURKS AW, SAMPSON HA, BANNON GA. Peanut allergens. *Allergy* 1998; 53: 725-730.
24. KLEBER-JANKE T, CRAMERI R, APPENZELLER U, SCHLAAK M, BECKER WM. Selective cloning of peanut allergens, including profilin and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 265-274.
25. BECKER WM, KEBLER-JANKE T, LEPP U. Four novel recombinant peanut allergens: more information, more problems. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 100-102.
26. OGAWA T, BANDO N, TSUJI H, OKAJIMA H, NISHIKAWA K, SASOAKA K. Investigation of the IgE-binding proteins in soybeans by immunoblotting with the sera of the soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1991; 37: 555-565.
27. MOROZ LA, YANG WH. Kunitz soybean trypsin inhibitor. A specific allergen in food anaphylaxis. *New Engl J Med* 1980; 15: 1.126-1.128.
28. RIHS HP, CHEN Z, RUEFF F, PETERSEN A, ROZYNEK P, HEIMANN H, BAUR X. IgE binding of the recombinant soybean profilin (rGly m3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1.293-1.301.
29. GONZÁLEZ R, VALERA J, CARREIRA J, POLO F. Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet* 1995; 346: 48-49.
30. CODINA R, LOCKEY RF, FERNÁNDEZ-CALDAS E, RAMA R. Purification and characterization of a soybean hull allergen responsible for the Barcelona asthma outbreaks. II. Purification and sequencing of the Gly m 2 allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 424-430.
31. BUSH RK, SCHOENKSTEIN D, MEIER-DAVIS S, BALMES J, REMPEL D. Soybean flour asthma: Detection of allergens by immunoblotting. *J. Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 251-255.
32. IBÁÑEZ MD, MARTÍNEZ M, MARAÑÓN F, FERNÁNDEZ CALDAS E, ALONSO E, LASO MT. Specific IgE determinations to crude and boiled lentil (*Lens culinaris*) extracts in lentil sensitive children and controls. *Allergy* 1999; 54: 1.209-1.214.
33. PASCUAL CY, FERNÁNDEZ-CRESPO J, SÁNCHEZ-PASTOR S, PADIAL A, DÍAZ-PENA JM, MARTÍN-MUÑOZ F, SÁNCHEZ S, MARTÍN ESTEBAN M. Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 154-158.
34. SÁNCHEZ-MONGE R, PASCUAL CY, DÍAZ-PERALES A, FERNÁNDEZ CRESPO J, MARTÍN-ESTEBAN M, SALCEDO G. Isolation and characterization of relevant allergens from boiled lentils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 955-961.
35. MARTÍNEZ M, IBÁÑEZ MD, FERNÁNDEZ-CALDAS E, MARAÑÓN F, ROSALES MJ, LASO MT. Specific IgE levels to *Cicer arietinum* (chick pea) in tolerant and nontolerant children: Evaluation of boiled and raw extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 137-143.
36. SANGITA PP, PRAMOND VN, MRINAL MB. Chickpea: a major food allergen in the Indian subcontinent and its clinical and immunochemical correlation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 140-145.
37. MARTÍNEZ SAN IRENEO M. Estudio clínico-epidemiológico de la sensibilización a legumbres,

- identificación y caracterización de los alérgenos principales de diferentes legumbres. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2001.
38. BERNHISEL-BROADBENT J, TAYLOR S, SAMPSON HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. II Laboratory correlates. *Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 701-709.
 39. MALLEY A, BAECHER L, MACKLER B, PERLAM F. The isolation of allergens from the green pea. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 282-290.
 40. WENSING M, KNULST AC, PIERSMA S, O'KANE F, KNOL EF, KOPPELMAN SJ. Patients with anaphylaxis to pea can have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h1). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2): 420-424.
 41. ZACHARISEN MC, KURUP V. Anaphylaxis to beans. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 556-7.
 42. HEFLE SL, LEMANSKE RF, BUSH RK. Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 167-172.
 43. MARTÍNEZ M, IBÁÑEZ MD, ELICES A, MARAÑÓN F, FERNÁNDEZ-CALDAS E, LASO MT. Alergenicidad de la almorta (*Lathyrus sativus*). *Rev Esp Alergol Immunol* 1998; 13: 282-286.
 44. CARRILLO T, CUEVAS M, DÍEZ ML, LOSADA E, MONEO I. Diagnóstico inmunológico in vitro en la hipersensibilidad a legumbres. *Alergol Immunopathol* 1988; 14: 139-146.
 45. MARTÍNEZ M, IBÁÑEZ MD, FERNÁNDEZ-CALDAS E, MARAÑÓN F, MUÑOZ MC, LASO MT. The diagnostic value of crude or boiled extracts to identify tolerant versus nontolerant lentil sensitive children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 686-690.
 46. HERIAN AM, TAYLOR SL, BUSH RK. Identification of soybean allergens by immunoblotting with sera from soy-allergic adults. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 193-198.
 47. MALEKI SJ, CHUNG S, CHAMPAGNE ET, RAUFMAN JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut properties. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 763-768.
 48. AALBERSE RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 228-238.
 49. ASTWOOD JD, LEACH JN, FUCHS RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 375-387.
 50. IBÁÑEZ MD, MARTÍNEZ M, FERNÁNDEZ-CALDAS E, SÁNCHEZ JJ, MARAÑÓN F, ALONSO E, MUÑOZ MC, LASO MT. Allergy to legumes. Clinical and immunological studies. *Cuadernos de Inmunoalergología Pediátrica* 1997; 12 (2): 57-58.
 51. BARNETT D, BONHAM B, HOWDEN ME. Allergenic cross-reactions among legume food. An in vitro study. *J Allergy Clinical Immunol* 1987; 79: 433-438.
 52. BERNHISEL-BROADBENT J, SAMPSON HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clinical Immunol* 1989; 83: 435-440.
 53. IBÁÑEZ MD, MARTÍNEZ M, SÁNCHEZ JJ, FERNÁNDEZ-CALDAS E. Legume: cross-reactivity. *Alergol Immunopathol*. 2003; 31: 151-61.
 54. MARTÍNEZ M, IBÁÑEZ MD, SÁNCHEZ JJ. Alergia a legumbres: Aspectos clínicos, diagnósticos y pronósticos. *Alergol e Inmunol Clin* 2002; 16 (ext. 2): 111-115.
 55. PUMPHREY RS, WILSON PB, FARAGHER EB, EDWARDS SR. Specific immunoglobulin E to peanut, hazelnut and brazil nut in 731 patients: similar patterns found at all ages. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1.256-1.259.
 56. SICHERER SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-889.
 57. SICHERER SH, MUÑOZ-FURLONG A, BURKS AW, SAMPSON HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 559-562.
 58. DREBORG S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988; 61 (2): 41-46.
 59. GARCÍA JC, COSMES P, LÓPEZ-ASUNSOLO A. Allergy to foods in patients monosensitized to *Artemisia* pollen. *Allergy* 1996; 51: 927-931.

60. CRESPO JP, PASCUAL C, VALLECILLO A, ESTEBAN MM. Sensibilización a los alérgenos inhalados en niños diagnosticados de hipersensibilidad a alimentos. *Allergy Proc (Edición Española)* 1995; 5: 34-37.
61. BREITENEDER H, PETTENBURGER K, BITO A, VALENTA R, KRAFT D, RUMPOLD H, SCHEINER O, BREITENBACH M. The gene coding for the major birch pollen allergen Bet v 1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 1989; 8: 1.935-1.938.
62. WALTER MH, LIU JW, GRAND C, LAMB CJ, HESS D. Bean pathogenesis related (PR) proteins deduced from elicitor-induced transcripts are members of a ubiquitous new class of conserved PR proteins including pollen allergens. *Mol Gen Genet* 1990; 222: 353-360.
63. VALENTA R, DUCHENE M, EBNER C, VALENT P, SILLABER C, DEVILLER P, FERREIRA F, TEJKL M, EDELMANN H, KRAFT D, SCHEINER O. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992; 175: 377-385.
64. VIETHS S, FRANK E, SCHEURER S, MEYER HE, HRAZDINA G, HAUSTEIN D. Characterization of a new IgE-binding 35-kDa protein from birch pollen with cross-reacting homologues in various plant foods. *Scand J Immunol* 1998; 47: 263-272.
65. HEISS S, FISCHER S, MÜLLER WD, WEBER B, HIRSCHWEHR R, SPITZAUER S, KRAFT D, VALENTA R. Identification of a 60 kd cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food. *J Allergy Clinical Immunol* 1996; 98: 938-947.
66. HERNÁNDEZ J, GARCÍA FJ, PAGÁN JA, NEGRO JM. Hipersensibilidad inmediata a frutas y verduras y polinosis. *Allergol Immunopathol* 1985; 13: 197-211.
67. EMMETT SE, ANGUS FJ, FRY JS, LEE PN. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy* 1999; 54: 380-385.
68. SAMPSON HA, MCCASKILL CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-675.
69. BURKS AW, JAMES JM, HIEGEL A, WILSON G, WHEELER JG, JONES SM, ZUERLEIN N. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 132-136.
70. SICHERER SH, SAMPSON HA, BURKS AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy* 2000; 55: 515-521.
71. HOURIHANE JO, KILBURN SA, DEAN P, WARNER JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 634-639.
72. BOCK SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-688.
73. BRUNO G, GIAMPIETRO PG, DEL GUERCIO MJ, GALLIA P, GIOVANNINI L, LOVATI C, PANLUCCI P, QUAGLIO L, ZORATO E, BUSINCO L. Soy allergy is not common in atopic children: a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 190-193.
74. FOUCARD T, MALMHEDEN YMAN I. A study on severe food reactions in Sweden- is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 1999; 54: 261-265.
75. Alergia a alimentos. En: *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. SEAIC y Alergia e Inmunología Abelló. SA. Madrid 1995.
76. CRESPO JF, PASCUAL C, BURKS AW, HELM RM, ESTEBAN MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
77. BURKS AW, CASTEL HB, FIEDOREK SC, WILLIAMS LW, PUMPHREY CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 40-45.
78. KALOGEROMITROS D, ARMENAKA M, GALATAS I, CAPELLOU O, KATSAROU A. Anaphylaxis induced by lentils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 480-482.
79. NIPHADKAR PV, PATIL SP, BAPAT MM. Chickpea-induced anaphylaxis. *Allergy* 1997; 52: 115-116.
80. SAMPSON HA, MENDELSON L, ROSEN JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in

- children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
81. YUNGINGER JW, SWEENEY KG, STURNER WQ, GIANNANDREA LA, TEIGLAND JD, BRAY M, BENSON PA, YORK JA, BIEDRZYCKI L, SQUILLACE DL ET AL. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260: 1.450-1.452.
 82. PUMPHREY RSH, STANWORTH SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1.364-1.370.
 83. FRIES JH. Peanut: allergic and other untoward reactions. *Ann Allergy* 1982; 48: 220-226.
 84. MARTIN JA, COMPAIRED JA, DE LA HOZ B, QUIRCE S, ALONSO MD, IGEA JM, LOADA E. Bronchial asthma induced by chick pea and lentil. *Allergy* 1992; 47: 185-187.
 85. GARCÍA ORTIZ JC, LÓPEZ ASUNSOLO A, COSMES P, DURAN AM. Bronchial asthma induced by hypersensitivity to legumes. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 38-40.
 86. VALDIVIESO R, QUIRCE S, SAINZ T. Bronchial asthma caused by *Lathyrus sativus* flour. *Allergy* 1988; 43: 537-539.
 87. FRAJ J, QUIRCE S, MARTÍN C, CUEVAS M, DE LA HOZ B, DÁVILA I, LOSADA E. Reacciones de hipersensibilidad inmediata a la harina de almorta (*Lathyrus sativus*). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6 (1): 47-51.
 88. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 2: 50-62.
 89. SAMPSON HA, HO DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
 90. Los aditivos en los alimentos. AMV, Mundi-Prensa, eds. Madrid, 1992.
 91. VIDAL C, PÉREZ-CARRAL C, CHOMÓN B. Unsuspected sources of soybean exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 350-352.
 92. YEATES HM, JENSON KK, UT O. Chronic anaphylaxis caused by ingestion of vegetable gum products. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 27.
 93. RUBINGER D, FRIEDLANDER M, SUPERSTINE E. Hypersensitivity to tablet additives in transplant recipients on prednisone. *Lancet* 1978; 23: 689.
 94. DANOFF D, LINCOLN L, THOMSON DMP, GOLD P. Big Mac Attack. *N Engl J Med* 1978; 298: 1.095-1.096.
 95. STEINMAN HA. Hidden allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 241-250.
 96. HOFFMAN DR, COLLINS-WILLIAMS C. Cold-pressed peanut oil may contain peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 801-802.
 97. MONERET-VAUTRIN DA, HATAHET R, KANNY G, AIT-DJAFER Z. Allergenic peanut oil in milk formulas. *Lancet* 1991; 338: 1.149 (Letter).
 98. BOCK SA, ATKINS FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 900-904.
 99. HOURIANE JO, ROBERTS SA, WARNER JO. Resolution of peanut allergy; case-control study. *BMJ* 1998; 316: 1.271-1.275.
 100. OPPENHEIMER JJ, NELSON HS, BOCK SA, CHRISTENSEN F, LEUNG DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262.
 101. NELSON HS, LAHR J, RULE R, BOCK SA, LEUNG D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanut by immunotherapy with injection of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-751.
 102. STANLEY JS, KING N, BURKS AW, HUANG SK, SAMPSON H, COCKRELL G, HELM RM, BANNON GA. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Arch Biochem Biophys* 1997; 342: 244-253.
 103. LEUNG DY, SAMPSON HA, YUNGINGER JW, BURKS AW JR, SCHNEIDER LC, WORTEL CH, DAVIS FM, HYUN JD, SHANAHAN WR JR. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-993.