



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Vítor Manuel  
de Sousa Leite Cibrão Coutinho

Tesis doctoral

Alteraciones inmunológicas  
inducidas por el consumo de  
alcohol: elevación de IgE total y  
específica

Santiago de Compostela, 2023

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina





TESIS DE DOCTORADO

**Alteraciones inmunológicas inducidas por el  
consumo de alcohol: elevación de IgE total  
y específica**

Vítor Manuel de Sousa Leite Cibrão Coutinho

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO  
EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022





**DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE**  
**Alteraciones inmunológicas inducidas**  
**por el consumo de alcohol: elevación de la IgE total y específica**

D. Vítor Coutinho

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) *A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.*
- 2) *De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.*
- 3) *A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.*
- 4) *Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.*
- 5) *O doutorando declara non ter ningún conflito de interese en relación coa tese de doutoramento.*

En Santiago de Compostela, 29 de novembro de 2022





## **DECLARACIÓN DE LA DIRECTORA Y TUTORA DE LA TESIS**

### **Alteraciones inmunológicas inducidas por el consumo de alcohol: elevación de la IgE total y específica**

Doña Carmen Vidal Pan

#### **INFORMAN:**

Que la presente tesis se corresponde con el trabajo realizado por D. Vítor Manuel de Sousa Leite Cibrão Coutinho, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC e que la tesis no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 29 de noviembre de 2022





## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

### **Alteraciones inmunológicas inducidas**

### **por el consumo de alcohol: elevación de la IgE total y específica**

D. Vítor Coutinho,

Declara no tener ningún conflicto de interés en relación con esta tesis doctoral.

En Santiago de Compostela, 29 de noviembre de 2022



## AGRADECIMIENTOS

No podría empezar estos agradecimientos sin dar primero las gracias a mi madre (Isaltina) e mi padre (Victor) por todos sus sacrificios y su apoyo incondicional durante tantos años. Sin ellos jamás habría llegado hasta aquí. A mis hermanos (Paulo e André) y sus familias por los afectos siempre presentes. A mis hijos (Diana, Carolina y Miguel) siempre el principio y fin de todo en mi vida; así como a todos los amigos y compañeros en este viaje.

Gracias al profesor Arturo González Quintela, una inspiración para mí como profesor, médico y ser humano, al que trato de imitar y a la profesora Carmen Vidal por todo su apoyo, confianza y cariño que siempre me hizo sentir.

Finalizar esta tesis doctoral es uno de los momentos más importantes de mi carrera profesional en la Universidad de Santiago de Compostela. En todo caso, ahora no sólo toca redactar los agradecimientos concretos en relación con esta tesis, sino que también es un buen momento para mirar atrás y recapitular los pasos que me han llevado hasta aquí y agradecer a todos los magníficos profesionales que me han ayudado, inspirado y enriquecido con su calidad profesional y humana a lo largo de este extenso periodo de ejercicio de la profesión. Durante todos estos años, grandes personas y profesionales me han apoyado y enseñado para llegar a ser el profesional que soy actualmente y por ello quiero expresarles mi más profundo agradecimiento. A todos mis compañeros, el resto de los profesores, gracias por todo lo que me habéis aportado durante mi formación ya que sin vuestras enseñanzas y apoyo no podría haber finalizado este trabajo.



## Resumen

**Introducción.** El alcohol es un tóxico que, aparte de estar relacionado con una serie de enfermedades, es capaz de provocar cambios en el sistema inmunológico. La relación entre el consumo crónico de alcohol y los cambios en la producción de inmunoglobulina E (IgE) está bien consolidada por medio de estudios clínicos y experimentales. El consumo excesivo de alcohol de forma crónica conduce a elevación en la IgE sérica total y de la IgE específica (sIgE) frente a determinadas fuentes alergénicas. Este hecho es relevante desde el punto de vista alergológico pues las determinaciones de IgE total y específicas son herramientas diagnósticas de amplio uso en la práctica clínica habitual. Las principales fuentes alergénicas que se ven influenciadas por el consumo crónico de alcohol son aquellas que contienen carbohidratos con reactividad cruzada (CCD).

En este contexto, es importante comprobar el efecto que la reducción en el consumo de alcohol puede tener en las determinaciones de IgE total y específica. Las estancias termales tal y como se entienden en Portugal son un excelente medio para plantear este estudio con la hipótesis de que la abstención de alcohol se podría seguir de un descenso en estas determinaciones.

**Objetivo general.** Confirmar el efecto del consumo de alcohol sobre las concentraciones de IgE total y específica, particularmente, sobre alérgenos glicosilados (ricos en CCD) y los marcadores de sensibilización a CCD en una población que acude a una estación termal en Portugal, comprobando el efecto del cese de alcohol sobre los mismos.

**Sujetos y Métodos.** Estudio observacional, transversal y longitudinal de cohorte prospectiva sobre un total de 270 sujetos con edades comprendidas entre los 27 y 83 años, 64% de hombres, que acudieron a una estación termal en el Norte de Portugal. El ingreso en la estación es voluntario y durante el mismo los sujetos se abstienen de beber alcohol. Se realizó determinación de IgE total y específica frente a látex, fosfolipasa A2, marcadores de CCD (MUXF<sup>3</sup> y asorbato oxidasa) y pruebas multialérgeno (Phadiatop<sup>®</sup> y Alatop<sup>®</sup>). En los sujetos con IgE específica positiva frente a látex y fosfolipasa A2 se realizaron estudios de inhibición para demostrar sensibilizante primario. Además, en los sujetos con sIgE positiva al látex se determinaron los valores de sIgE frente a sus moléculas recombinantes no glicosiladas. Se dispuso de una segunda muestra a los 14 días de abstención de consumo de alcohol en 211 sujetos.

**Resultados.** Considerando bebedores excesivos aquellos con una ingesta superior a 280 g de alcohol a la semana, se comprobó que los niveles de IgE total en estos sujetos eran significativamente más altos que en los sujetos que reconocían una menor ingesta de alcohol. Los valores de la IgE total cursaron en paralelo con las cifras de  $\gamma$ -glutamyl transferasa. Tras 14 días de abstinencia de consumo de alcohol se observó un descenso significativo en los niveles de IgE total. En relación a la IgE específica, los bebedores de alcohol presentaron una mayor prevalencia de sIgE frente a todas las fuentes alergénicas estudiadas (látex, fosfolipasa A2 y pruebas multialérgeno) y esta positividad parece mediada por la presencia de sIgE frente a los CCD como se demuestra en los estudios de inhibición, consiguiendo un descenso en los valores de sIgE frente a látex y fosfolipasa A2. La prevalencia de positividad aumenta con la ingesta de alcohol y es independiente de factores de confusión como la edad, el género o el hábito tabáquico. La detección de sIgE frente a alérgenos recombinantes de látex no glicosilados no se ve afectado por el

consumo de alcohol. De forma similar a los que ocurría con la IgE total, se observó un descenso en la prevalencia de sensibilización tras el período de abstención de consumo de alcohol.

**Conclusión general.** Se confirma el efecto del consumo crónico de alcohol sobre los niveles de IgE total y de sIgE frente a fuentes alergénicas ricas en CCD. Tras 14 días de abstención de consumo de alcohol se produce un descenso significativo en los niveles de IgE total y en la prevalencia de sensibilización detectada frente a fuentes alergénicas glicosiladas y los propios marcadores de sensibilización a CCD.

**Palabras clave.** IgE total. IgE específica. Látex. Fosfolipasa A2. Pruebas multialérgeno. Alcohol. Bebedor excesivo. Estancia termal.

# ÍNDICE

<b>Declaración del autor de la tesis</b>	<b>1</b>
<b>Declaración de la directora y tutora de la tesis</b>	<b>3</b>
<b>Declaración de conflicto de interés</b>	<b>5</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>7</b>
<b>Resumen</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
<b>1. Una introducción a la ALERGIA</b>	<b>15</b>
<b>2. La IgE total como instrumento de estudio de la alergia</b>	<b>19</b>
<b>3. La IgE específica como instrumento de estudio de la alergia: interferencia de los CCDs</b>	<b>22</b>
<b>4. El consumo de alcohol y las reacciones de hipersensibilidad que provoca</b>	<b>26</b>
<b>5. Alcohol e IgE total y específica</b>	<b>28</b>
<b>6. Los espacios termales de Portugal: un lugar de recuperación de la salud</b>	<b>31</b>
<b>6.1. Historia del termalismo en Portugal</b>	<b>31</b>
<b>6.2. Léxico termal</b>	<b>33</b>
<b>6.3. Aguas minerales: tipos y propiedades</b>	<b>34</b>
<b>7. Justificación</b>	<b>35</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
<b>SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>41</b>
<b>1. Determinaciones</b>	<b>45</b>
<b>1.1. Cuantificación del consumo de alcohol</b>	<b>45</b>
<b>1.2. Determinaciones de IgE total y específica</b>	<b>46</b>
<b>1.3. Estudios de inhibición de la unión a la IgE</b>	<b>48</b>
<b>1.4. Determinación de triptasa sérica</b>	<b>49</b>
<b>2. Análisis estadístico</b>	<b>49</b>
<b>3. Aspectos éticos y financiación</b>	<b>50</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>51</b>
<b>1. Los bebedores de alcohol presentan cifras de IgE total más elevadas</b>	<b>53</b>

<b>2. Los bebedores de alcohol tienen una mayor prevalencia de IgE a determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada (MUXF y ascorbato-oxidasa), fosfolipasa-A2 y látex, y una alta prevalencia de pruebas multialérgeno positivas.</b>	<b>54</b>
<b>3. Estudios de inhibición para la fosfolipasa A2</b>	<b>57</b>
<b>4. La positividad de IgE al látex de caucho natural en bebedores de alcohol se debe a la interferencia con los determinantes de carbohidratos de reacción cruzada</b>	<b>58</b>
<b>5. Estudios de inhibición para la sIgE a látex y medida de sIgE a alérgenos recombinantes de látex</b>	<b>59</b>
<b>6. Cambio de las concentraciones de IgE sérica total tras 14 días de abstinencia de consumo de alcohol</b>	<b>62</b>
<b>7. Los niveles séricos de sIgE al látex disminuyen tras 14 días de abstinencia de alcohol, paralelamente a la IgE específica a los determinantes de CCD y a la fosfolipasa-A2.</b>	<b>63</b>
<b>8. Los niveles de triptasa sérica no se modifican al suspender el consumo de alcohol</b>	<b>64</b>
<b>9. Efecto de la estación termal sobre marcadores metabólicos básicos</b>	<b>64</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>67</b>
<b>1. Conclusiones comentadas</b>	<b>69</b>
<b>2. Fortalezas y limitaciones del estudio</b>	<b>76</b>
<b>4. Perspectivas futuras</b>	<b>77</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>83</b>
<b>Anexo I: Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)</b>	<b>95</b>
<b>Anexo II: Autorización del Comité Ético de Investigación de Galicia</b>	<b>103</b>
<b>Anexo III: Listado de verificación de STROBE</b>	<b>107</b>

# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## 1. Una introducción a la ALERGIA

En el año 1906, von Pirquet introdujo el término *alergia* para referirse a una respuesta anormal tras el contacto con un antígeno y la definió como una respuesta dañina del huésped ante estímulos que deberían haber provocado una respuesta de tolerancia [Pirquet,1906]. En sentido estricto y, siguiendo la clasificación clásica de Gell y Coombs, la reacción alérgica o de hipersensibilidad inmediata implica la presencia de la IgE que se genera en respuesta al contacto con las llamadas fuentes alérgicas [Coombs & Gell, 1975]. Si bien la implicación de la IgE en las respuestas alérgicas no se pone en duda en la actualidad, conviene recordar que no fue hasta 1967 cuando se descubrió esta inmunoglobulina [Johansson & Bennich,1967; Ishizaka & Ishizaka,1968]. Al igual que otros anticuerpos, la IgE es una proteína que producen los vertebrados al ser estimulados con un antígeno para, posteriormente, reaccionar con el antígeno inductor. La síntesis y la proliferación de los anticuerpos depende de los antígenos que los estimulan, produciendo cada antígeno una población específica de anticuerpos con la que reaccionará.

La IgE es una inmunoglobulina monomérica que se encuentra en muy bajas concentraciones en el suero, razón principal por la que su descubrimiento se demoró en el tiempo. Se encuentra en dos formas: libre, circulante por el suero y unida a los receptores de alta y baja afinidad en las células efectoras. Esto explica las dos diferentes maneras de identificar su presencia, bien por la medición directa en el suero (tanto en su forma de IgE total como de IgE específica) y a través de las pruebas cutáneas identificando la interacción con las células efectoras en la piel de la IgE específica.

Los individuos normales producen IgM e IgG en respuesta a los distintos antígenos. Esto es lo que explica el mecanismo de defensa específica frente a, por ejemplo, las infecciones. Sin embargo, el sujeto atópico produce cantidades elevadas de IgE frente a antígenos, que llamaremos alérgenos, que son inocuos para la población normal [Akdis,2004].

Entre los mecanismos que regulan la producción de IgE se encuentra la activación de clones CD4+ del tipo 2 que producen citocinas como la IL-4, IL-5 e IL-13 que son capaces de inducir un cambio de isotipo de las células B hacia la producción de IgE. Tanto la IL-4 como la IL-5 son capaces de estimular la producción de IgE y reclutar eosinófilos. La IL-13 actúa, por su parte, reforzando este mecanismo [Revisado en Shamji,2021]. Se sabe que existe una carga genética que facilita la producción de IgE y, subsecuentemente, la alergia [Akdis,2004].

La alergia pertenece al grupo de las llamadas enfermedades complejas caracterizadas por una interacción entre factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos no se

encuentra, únicamente, la presencia de un determinado alérgeno u otro, también influyen otros agentes que se encuentran en el entorno del paciente: la presencia de infecciones víricas o bacterianas, un determinado microbioma, la polución ambiental e, incluso, el estilo de vida [Gilles,2018]. Influye, además, no solo el tipo de exposición, también el momento en que esta exposición sucede. Exposiciones precoces a dosis altas predisponen a tolerancia mientras que la exposición a bajas dosis y de forma intermitente favorecen la aparición de la alergia. Por último, además de los factores del huésped se deben destacar factores del propio alérgeno que puede ver modificada su capacidad alérgica por factores físico-químicos [Chang,2014; Gilles,2018]. En general, los alérgenos son proteínas, glicoproteínas o lipoproteínas de alto peso molecular capaces de inducir la producción de IgE específica en sujetos predispuestos. Como regla general es preciso que suceda una fase primera de sensibilización para que, posteriormente, ocurra la reacción alérgica.

Etapas implicadas en el proceso de ser alérgico:

1. Primera fase, **SENSIBILIZACIÓN**: Se conoce por sensibilización al proceso mediante el cual el paciente es capaz de reconocer a un agente, alérgeno, desarrollando una respuesta anómala frente a él y, por tanto, pasa a estar predispuesto a la presentación de manifestaciones clínicas en los siguientes contactos con el mismo alérgeno u otros con él relacionados. Este proceso, que puede durar días, meses o años y se inicia en algún momento cuando el sujeto entra en contacto con el alérgeno, y puede suceder tanto en los primeros contactos, como en posteriores. De acuerdo con la Hipótesis del epitelio [Celebi Sozener,2022] el alérgeno, al encontrarse con una barrera epitelial dañada, se encontraría con células dendríticas de tipo 2 y en presencia de las alarminas, IL-25, IL-33 y TSLP, iniciaría el proceso de producción de IgE al verse favorecido por la presencia de las citocinas de tipo 2 que estimulan los linfocitos Th2 y las células linfoides del sistema innato de tipo 2 [De Benedetto,2011; Xiao,2011; Soyka,2012]. Estas citocinas de tipo 2 perpetuarán la fase de sensibilización favoreciendo el cambio de isotipo antes comentado y produciendo IgE específica. La IgE secretada por los linfocitos B memoria permanecerá, por un lado, libre circulante en el organismo pero, por otro, fijada a la superficie de células efectoras a través de sus receptores. Los receptores de alta afinidad, FcεRI, localizados en mastocitos y basófilos permiten el anclaje de la IgE que permanecerá silente hasta posteriores contactos con el alérgeno [Larché,2006].

2. Segunda fase, **REACCIÓN ALÉRGICA**: Una vez que el sujeto está sensibilizado y cuenta con IgE específica frente al alérgeno problema, los contactos posteriores con el mismo provocarán la unión entre el alérgeno y la IgE que tras desplazarse por la superficie de las células efectoras, terminarán enviando mensajes al interior de la célula para, a continuación, conducir a la liberación de mediadores inflamatorios que son los que provocarán, en última instancia, los síntomas de los pacientes y potenciando una mayor producción de IgE específica [Till,2004].

Si bien la reacción alérgica se caracteriza por su rapidez de instauración, entre 4 y 6 horas de los primeros síntomas, se puede desencadenar una segunda respuesta inflamatoria tardía, mediada principalmente por los eosinófilos reclutados en la zona de la reacción a través de la IL-5, principalmente [Shamji,2021].

Finalmente, en todo el proceso alérgico intervienen células tanto B como T con papel regulador cuya función es, como su nombre indica, modular la respuesta y facilitar la tolerancia mediante la producción de IL10 y TGF- $\beta$ , suprimiendo la producción de IgE e induciendo la aparición de IgG4 específica que bloquearían la unión alérgeno-IgE en futuras exposiciones [Palomares,2010; Palomares,2014; Ozdemir,2016].

La alergia se puede presentar en cualquier momento de la vida aunque existe cierta preferencia para que, determinadas manifestaciones, aparezcan en edades tempranas: infancia y adolescencia. La alergia alimentaria predomina en individuos jóvenes (desde la lactancia hasta finalizar la adolescencia) y la alergia respiratoria es más común a partir de los 5 años. En muchas ocasiones, la aparición de estas enfermedades en el mismo sujeto es secuencial y con una marcada tendencia al agravamiento, denominándose a este fenómeno la “marcha atópica o marcha alérgica” [Barnetson & Rogers, 2002].

La alergia engloba un grupo de patologías que producen un detrimento de la calidad de vida del paciente [Meltzer,2009] y familiares [Lefevre,2011], así como un empeoramiento en el rendimiento escolar [Walker,2007] y laboral [Gupta,2004]. Además, y debido a su alta prevalencia, tiene repercusiones negativas en términos socioeconómicos a nivel global [Reed,2004].

Especial mención merece la alergia al látex en la presente tesis doctoral puesto que uno de sus objetivos se centró en este modelo de alergia por la particular intervención de los llamados carbohidratos con reactividad cruzada (CCD).

El látex es un producto derivado del citoplasma de las células lactíferas del árbol *Hevea brasiliensis* que se recoge periódicamente mediante incisiones en su corteza. El látex es la materia prima con la que se fabrican la gran mayoría de productos de goma (guantes, condones, balones,...) y es capaz de desencadenar reacciones de hipersensibilidad de tipo I induciendo la producción de IgE específica. Puede, además, provocar reacciones de tipo IV en forma de dermatitis de contacto pero estas no serán detalladas al no ser de interés para el presente estudio.

Los alérgenos responsables de la sensibilización al látex son proteínas presentes tanto en el material crudo como en los productos finales de goma. La unidad esencial funcional del látex es la partícula de goma, gotita esférica de cis-1-4-poliisopreno cubierta por una capa de proteínas, lípidos y fosfolípidos que le confiere una estructura firme. Además de la goma, en el látex existen otras partículas capaces de provocar alergia, como los lutooides, la heveína (70% del total) y la hevamina, entre otros [Blanco,1994; Saxon,2000; Blanco,2003; Wagner,2005]. Son, precisamente, estas partículas las principales

responsables de la alta frecuencia de alergia a determinados alimentos que se detecta en los pacientes alérgicos a látex y que se explica por la existencia de una gran homología entre ellos. Los principales alérgenos identificados del látex se presentan en la Tabla I.

**Tabla I.** Alérgenos del látex identificados hasta la fecha (información obtenida de: [www.allergen.org](http://www.allergen.org))

Alérgeno	Características	PM
<b>Hev b 1</b>	Factor de elongación del látex, insoluble y aerosolizable	14 kDa
<b>Hev b 2</b>	Proteína de defensa	34 kDa
<b>Hev b 3</b>	Partículas de la goma, insoluble	24-27 kDa
<b>Hev b 4</b>	Proteína con microhélix	50-57 kDa
<b>Hev b 5</b>	Proteína ácida termorresistente	16 kDa
<b>Hev b 6</b>	Pro-heveína (Hev b 6.01) y heveína (Hev b 6.02) de la familia de las quitinasas Dos isoformas	20 kDa
<b>Hev b 7</b>	Homología con la patatina, reserva de las <i>Solenaceas</i>	43 kDa
<b>Hev b 8</b>	Profilina	14 kDa
<b>Hev b 9</b>	Enolasa	52 kDa
<b>Hev b 10</b>	Función superóxido-dismutasa	26 kDa
<b>Hev b 11</b>	Familia de las quitinasa de clase I y reactividad con Hev b 6.02	30 kDa
<b>Hev b 12</b>	Proteína de transferencia lipídica	43 kDa
<b>Hev b 13</b>	Función desconocida	42-46 kDa
<b>Hev b 14</b>	Hevamina	30 kDa

Hev b. Denominación de los alérgenos individuales de látex (*Hevea brasiliensis*).

Se indica la función o naturaleza reconocida y su PM (peso molecular en kDa).

Los alérgenos recombinantes disponibles comercialmente en el momento de la realización del presente estudio son: Hev b 1, Hev b 3, Hev b5, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 8. Hev b 9 y Hev b 11.

La alergia a látex puede aparecer en cualquier grupo de edad y sexo. El personal sanitario, especialmente aquel con antecedente de atopia y manejo frecuente de guantes de látex, y los pacientes sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas, como por ejemplo los sujetos con mielodisplasia que contactan de forma precoz y repetida con sondas y catéteres urinarios de látex, presentan alergia a látex hasta en un 18 a 64% de los casos, según las distintas series [Blanco,1994; Blanco,2003; Dudek,2005; Cabañes,2012]. Estudios realizados en donantes de sangre muestran una prevalencia de sensibilización al látex variable entre un 3 y un 7%, aproximadamente, en sujetos no seleccionados ni con especiales factores de riesgo [Senna,1999; Saxon,2002; Grzybowski,2002; Dudek,2005].

La urticaria de contacto es la forma de presentación más frecuente en los trabajadores sanitarios que utilizan guantes (60-80%). El manejo de globos ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia de presentación. Los síntomas aparecen a los 10-15 minutos del contacto con productos de látex y suelen ceder a los 30-60 minutos. Consiste en eritema, prurito, y lesiones habonosas en la zona de contacto, que después se puede extender a la piel contigua y, por último, generalizarse [Grzybowski,2002; Cabañes,2012].

El síndrome de alergia oral, una forma de alergia inmediata de contacto, tras la ingesta de plátanos, tomate, patata, papaya, castaña, aguacate o kiwi obliga a descartar alergia al látex. Se define como el prurito al contacto con estos alimentos en la mucosa oral que, en ocasiones, puede progresar a edema y dificultad para la deglución [Blanco,2003].

La clínica ocular más frecuente es en forma de prurito e inyección conjuntival con lagrimeo, y edema conjuntival o palpebral. Se puede presentar bruscamente cuando el sujeto alérgico se frota los ojos después de haberse sacado los guantes y, antes de lavarse las manos, o bien de forma más insidiosa cuando la exposición es a látex que está suspendido en el ambiente [Dudek,2005]. La inhalación de partículas de látex unidas a harina de maíz puede provocar rinitis y asma en los sujetos alérgicos. Los síntomas torácicos varían desde tos leve a asma grave y potencialmente fatal. Por último, la expresión máxima de la alergia al látex es la anafilaxia con afectación cardiovascular (hipotensión, taquicardia y shock) que suele suceder en el contexto de actos quirúrgicos, debido al contacto íntimo y prolongado del látex con las mucosas. De hecho, la alergia al látex es una de las causas más frecuente de anafilaxia en el contexto quirúrgico, en donde es fácil confundirla con otros agentes etiológicos que se administran simultáneamente [Grzybowski,2002; Cabañes,2012].

## **2. La IgE total como instrumento de estudio de la alergia**

Las concentraciones séricas totales de IgE son muy bajas y, en comparación con otras clases de inmunoglobulinas circulantes (IgG, IgA o IgM), es entre un millón y diez millones de veces más pequeña que, por ejemplo, la IgG. Tiene una vida media muy

corta, entre 1 y 5 días por lo que se estima que el 70% de la IgE se cataboliza diariamente [Hamilton,2003].

Las concentraciones de IgE en suero humano se expresan convencionalmente en Unidades Internacionales (UI) por mililitro, o kilounidades equivalentes (KU) por litro de forma que cada UI equivale a 2.4 ng/mL. No atraviesa la placenta lo que, junto al hecho de que intraútero la exposición alérgica es muy baja, los niveles de IgE en el momento del nacimiento, en el cordón umbilical, son habitualmente muy bajos e, incluso, indetectables [Hamilton,2003]. Después del nacimiento, los niveles de IgE aumentan gradualmente hasta la adolescencia, estabilizándose en la edad adulta y comenzando a descender después. En la infancia, los niños suelen presentar niveles de IgE más altos que las niñas pero en la edad adulta apenas hay variaciones en función del género siempre que se ajuste por factores de confusión como el consumo de tabaco [Burrows,1981; Holford-Strevens,1984].

Los niveles de IgE en la población no siguen una distribución normal porque la gran mayoría de la población tiene niveles que se considerarían bajos, incluso, indetectables. En el otro extremo se encuentran sujetos con niveles muy elevados produciendo una gran dispersión de los datos [Barbee,1981]. Teniendo en cuenta esta distribución, el empleo de medidas basadas en ordenaciones como la mediana y el rango indican mejor las tendencias.

Las infestaciones por helmintos es una causa frecuente de elevación de la IgE, particularmente, en países subdesarrollados. La IgE forma parte de la respuesta fisiológica frente a los parásitos que provoca una hiperactividad de células con patrón de citocinas de tipo 2 que promueven la síntesis de IgE. De hecho, se han definido dos tipos de respuesta mediada por IgE frente a los parásitos: una específica frente a sus antígenos y otra policlonal [Pritchard,1993; Pritchard,1995; Falcone,2004].

En los países desarrollados, por el contrario, es la atopía la principal causa de elevación de la IgE. De hecho, la atopía se define como la predisposición de base genética para formar anticuerpos de tipo IgE frente a aeroalérgenos comunes [Johansson,2001]. Dentro del grupo de pacientes atópicos, los pacientes con asma alérgica tienen niveles de IgE más altos que los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, y dentro de los pacientes con asma, los niveles de IgE sérica total son más altos en pacientes con asma grave que en aquellos con asma leve. Finalmente, los pacientes con dermatitis atópica tienen niveles muy altos de IgE aún en ausencia de sensibilización alérgica. En cualquier caso, existen una serie de entidades en las que se pueden presentar niveles elevados de IgE como se recoge en la Tabla II.

La IgE sérica total aislada como herramienta diagnóstica no se suele emplear en las consultas especializadas en donde sí tiene utilidad cuando se desea estudiar, en el contexto de una sensibilización alérgica, la proporción de esa IgE total que va dirigida

frente a la fuente alérgica. Los médicos de Atención Primaria, por el contrario, sí utilizan con frecuencia el valor de la IgE para derivar o no a consultas especializadas lo que, en realidad, es de escaso valor. Pacientes con IgE total baja pueden tener una sensibilización relevante y, por el contrario, pacientes con cifras muy elevadas de IgE pueden no presentar patología alérgica. En muchos casos, no se evalúa adecuadamente cómo la interferencia de factores como el consumo de tabaco o la ingesta de alcohol pueden modificar sensiblemente los valores de la IgE.

**Tabla II.** Factores asociados con el aumento de la IgE sérica total (adaptada de [Vidal,2007])

<b>1. Determinantes fundamentales (frecuentes y con marcado efecto)</b>
Infección por helmintos Atopia
<b>2. Exposiciones ambientales</b>
Tabaco Alcohol
<b>3. Enfermedades sistémicas</b>
<b>3.1. Enfermedades infecciosas, diferentes a las infestaciones</b>
Virus respiratorios Virus de Epstein-Barr Virus del sarampión Virus de la hepatitis A Virus de la hepatitis B Virus de la inmunodeficiencia humana Virus Puumala (fiebre hemorrágica) Mycobacterium leprae Mycobacterium tuberculosis Bordetella pertijussis Candida sp Coccidiodes sp
<b>3.2. Enfermedades inflamatorias</b>
Glomerulonefritis (cambios mínimos) Lupus eritematoso sistémico Penfigoide ampolloso Enfermedad de Kimura Síndrome de Guillain-Barré
<b>3.3. Enfermedades con inmunodeficiencia</b>
Malnutrición Enfermedad de Hodgkin Trasplante de médula ósea Síndrome hiper-IgE Síndrome de Wiskott-Aldrich Síndrome de Di George Síndrome de Nezelof Síndrome de Ommen Anemia de Fanconi
<b>3.4. Enfermedad con producción primaria de IgE: Mieloma IgE</b>

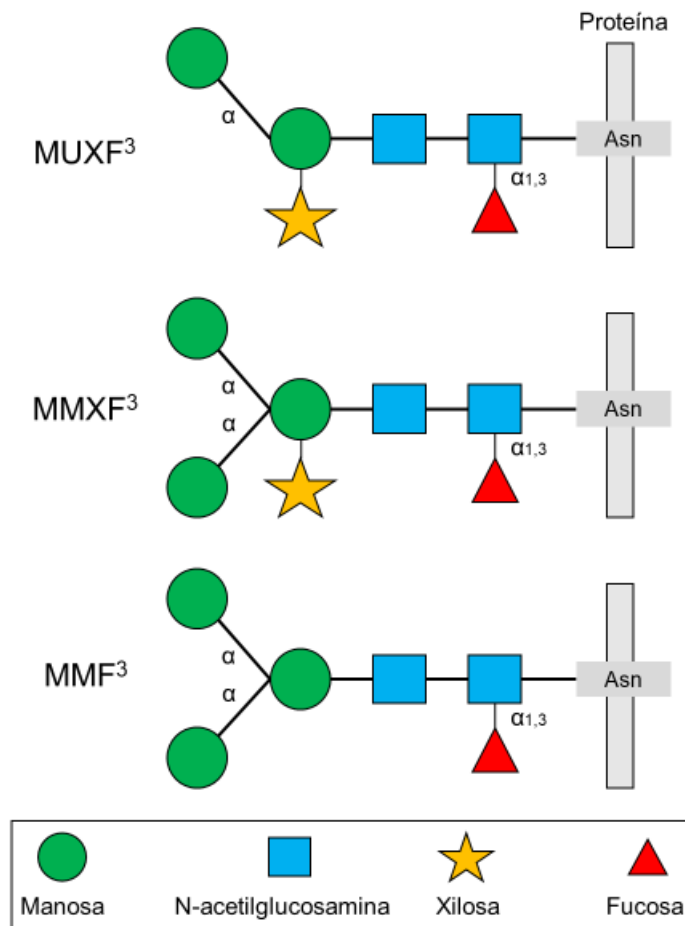
### 3. La IgE específica como instrumento de estudio de la alergia: interferencia de los CCDs

Frente a la inespecificidad de la IgE total, la IgE específica (sIgE) se presenta como una potente herramienta diagnóstica en el estudio de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. El abordaje de esta determinación se puede hacer de dos maneras distintas: mediante la identificación de sIgE dirigida frente a múltiples alérgenos como método de cribado de atopia y mediante la identificación de sIgE frente a fuentes alergénicas concretas y sus componentes moleculares. Existen distintos sistemas de detección de sIgE o plataformas (ver en Sujetos, Material y Métodos). Estos sistemas de detección informan los resultados de forma semicuantitativa en unidades arbitrarias que, en el caso de alérgenos individuales, aportan información precisa y de utilidad clínica mientras que en los sistemas multialérgeno se consideran como paso previo a una evaluación pormenorizada posterior [Williams,2001] .

Un punto de extrema relevancia en la interpretación de los resultados de la sIgE es la certeza de que la sIgE detectada está dirigida frente a la porción proteica del alérgeno, jugando un papel muy relevante la posible interferencia de los determinantes de carbohidratos de reacción cruzada (CCD) en los resultados analíticos obtenidos.

Los CCD son N-glicanos (cadenas laterales de oligosacáridos unidas a residuos de asparagina) que se encuentran en las glicoproteínas de plantas e invertebrados [van Ree, 2002; Mandalain,2005; Altman,2007]. Los CCD son ubicuos en la naturaleza, constituyendo el conjunto más frecuente de epítomos a los que los humanos están expuestos [Wilson,1998]. La existencia de IgE a CCD se informó por primera vez hace más de 40 años [Aalberse,1981], y los informes posteriores han enfatizado la interferencia de N-glicanos en determinaciones específicas de IgE (sIgE) debido a la reactividad cruzada generalizada [Aalberse,1981; Wilson1998; Mari,1999; Aalberse,2001; van Ree2002; Mari,2002; Ebo,2004; Mandalain,2005; Altman,2007; Mandalain,2007]. Hay muchas formas de N-glicanos y no hay un solo marcador para detectar CCD-sIgE [van Ree, 2002; Mandalain,2005; Altman,2007]. Todos los N-glicanos tienen dos N-acetilglucosaminas y una manosa como columna vertebral a la que las adiciones delimitan diferentes CCD [van Ree, 2002; Mandalain,2005; Altman,2007; Mandalain,2007]. La xilosilación y la fucosilación son cruciales para las propiedades antigénicas de los CCD [Wilson,1998; van Ree,2000; Altman,2007]. Los glicanos comparten una estructura común con ligeras modificaciones que vienen representadas por diferentes letras. Así, MUXF hace referencia a: "M": manosa  $\alpha$  terminal; "U": 3-hidroxilo no sustituido en la  $\beta$ -manosa; "X": xilosa; "F": núcleo  $\alpha$ 1,3-fucosa; es decir, Man2XylFucGlcNAc2 y se encuentra en las glicoproteínas vegetales [van Ree, 2002; Mandalain,2005; Altman,2007]; MMXF donde la segunda "M" indica la adición de una manosa  $\beta$ 3 a la estructura MUXF, es decir, Man3XylFucGlcNAc2 y que se encuentra en glicoproteínas de plantas e invertebrados [Wilson,1998; Altman,2007]; y MMF no

xilosilado, es decir, Man<sub>3</sub>FucGlcNAc<sub>2</sub> o Man<sub>3</sub>Fuc<sub>2</sub>GlcNAc<sub>2</sub> que se detecta principalmente en los alérgenos del veneno de himenópteros [Kubelka,1993;Altman,2007]. La bromelina de la piña (que contiene un solo glicano tipo MUXF), la ascorbato oxidasa de calabacín y la peroxidasa de rábano (que contienen principalmente glicanos de tipo MMXF) se usan ampliamente como marcadores de CCD en la práctica diaria porque se consideran proteínas no alergénicas [Mari,2002; Mandalain,2995; Altman,2007]. Algunas de estas determinaciones de IgE están disponibles comercialmente por lo que su estudio permite aclarar el verdadero papel, en caso de existir, de su sensibilización alérgica. En la Figura 1 se presenta una representación de los distintos tipos de CCD.



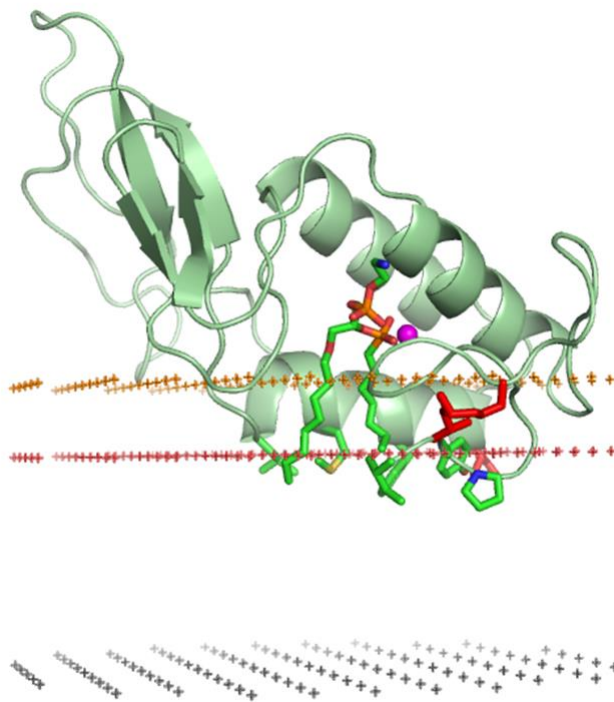
**Figura 1.** Representación gráfica de los distintos CCD. MUXF<sup>3</sup>, estructura N-glicano de la bromelina de la piña; MMXF<sup>3</sup>, estructura N-glicano propia de los pólenes; MMF<sup>3</sup>, estructura N-glicano característica de los venenos de los himenópteros (elaboración propia).

La prevalencia de CCD-sIgE puede ser tan alta como 23% entre sujetos italianos con sospecha de alergia respiratoria [Mari,2002]. En una población general española, alrededor del 5% de los adultos tenían niveles significativos de MUXF-sIgE [González-Quintela,2008]. Curiosamente, la prevalencia de MUXF-sIgE fue mayor en los bebedores excesivos en los que, además, también se demostró la presencia de sIgE frente a una variedad de alérgenos relacionados con CCD y, posiblemente, consecuencia de la interferencia que estos CCD producen en las determinaciones de sIgE [González-Quintela,2008] lo que es consistente con el papel que la ingesta de alcohol provoca en las respuestas mediadas por sIgE (ver más adelante). Parece claro, por tanto, que estos CCDs tienen capacidad antigénica, pudiendo estimular la síntesis de sIgE [Aalberse,2001; van Ree,2002; Mari,2002; Mandalain,2005]. Sin embargo, es probable que esta sIgE anti-CCDs tenga poca actividad biológica. Salvo excepciones, la sensibilización mediada por IgE a CCDs no se acompaña de síntomas atribuibles cuando los pacientes se exponen a ellos [Aalberse,2001; van Ree,2002; Mari,2002; Mandalain,2005]. La causa de esto último es, probablemente, que los alérgenos glicoproteicos que contienen CCD tienen una única molécula (“valencia”) del carbohidrato, lo que no sería suficiente para el *cross-linking* de dos moléculas de IgE en la membrana del mastocito [Aalberse,2001; van Ree,2002] y es la razón por la que las pruebas cutáneas no suelen ser positivas.

El problema de la sensibilización a CCDs es fundamentalmente diagnóstico: los sujetos con sIgE anti-CCD pueden presentar reactividad cruzada en la determinación de sIgE frente a múltiples alérgenos vegetales y de himenópteros [Aalberse,2001; van Ree,2002; Mari,2002; Mandalain,2005]. Las reactividades cruzadas son un problema clínico trascendente en el diagnóstico de alergia, ya que la determinación de sIgE es una herramienta diagnóstica usual y fundamental. Esta positividad puede considerarse “falsa” ya que no se acompaña de manifestaciones clínicas, como se ha comentado. Tal positividad es especialmente frecuente cuando se utilizan pruebas comerciales de cribado que incluyen múltiples alérgenos [Mandalain,2005].

Se trata, por tanto, de un hecho relevante al punto de que una errónea interpretación de una sIgE positiva frente a, por ejemplo, el látex, un veneno de himenóptero o un polen pueda conllevar a una medida profiláctica (quirófano libre de látex, premedicación ante una intervención quirúrgica,...) o terapéutica innecesaria (vacunación frente a veneno de himenóptero o pólenes con el consiguiente riesgo de generar una verdadera sensibilización donde antes no existía) [Mari,2002; Mandalain,2005; Kochuyt,2005; Mahler,2006]. Es importante conocer las fuentes alérgicas que son portadoras de CCD para valorar los resultados de las determinaciones de sIgE que se realicen frente a ellas. En el presente estudio se han seleccionado fuentes alérgicas con CCD como el látex o la fosfolipasa A2 del veneno de abeja pues otras fuentes como pólenes han sido estudiadas ya en mayor profundidad. En la Figura 2 se muestra la estructura de la fosfolipasa A2.

Destacar, además, que con el advenimiento de la tecnología recombinante, ha sido posible diseñar componentes moleculares alérgicos libres de CCD por lo que su empleo junto a los estudios de inhibición de la unión de la IgE permiten identificar la sIgE dirigida frente a la porción proteica del alérgeno y evitar estas posibles interferencias diagnósticas [Raulf-Heimsoth,2007; Cabañes,2012]. Para el caso del látex, los alérgenos recombinantes disponibles se especifican en el pie de la Tabla I.



**Figura 2.** Imagen de la estructura del alérgeno fosfolipasa A2 (PLA2) del veneno de abeja. Fuente: Biophys, CC BY-SA 3.0 <<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons.

## 4. El consumo de alcohol y las reacciones de hipersensibilidad que provoca

Según fuentes del Ministerio de Sanidad de España, el alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida por la población entre los 15 y 64 años, siendo más frecuente el consumo entre varones que entre las mujeres. La Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España indica que la edad de inicio de consumo se sitúa en 14 años (en hombres y mujeres), además, el 71% de jóvenes de 14 a 18 años lo habían consumido en el último año (68% en hombres y 73% en mujeres). (Fuente: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/Estudios\\_Encuestas.htm](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/Estudios_Encuestas.htm), acceso el 21 de diciembre de 2021).

Según el Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018 de la Organización Mundial de la Salud, en 2016 el consumo per cápita de alcohol en España era de 10 litros de alcohol puro por persona al año en mayores de 15 años, prevaleciendo el consumo de cerveza (54%), seguido de las bebidas espirituosas o licores (28%) y el vino (18%) [WHO,2018].

El consumo excesivo de alcohol se ha visto agravado por la pandemia del SARS-COV-2 lo que supone un grave problema de salud pública pues facilita el desarrollo de algunas enfermedades, discapacidades e incluso la muerte, lo que lideró la OMS para definir una estrategia para reducir el consumo mundial de alcohol en un 20% para 2030 [WHO,2021].

Por su parte, Portugal está considerada uno de los países mayores consumidores y productores de bebidas alcohólicas, estimándose una media de consumo de 51 litros de cerveza al año y por persona, con un pico máximo en el grupo de edad comprendido entre los 25 y los 54 años, lo que significa que nueve de cada diez personas han experimentado o consumen alcohol actualmente. En los grupos de mayor edad, mayores de 54 años, la prevalencia de vida es del 84,6%, mientras que en el grupo de edad más joven (15-24 años), la experiencia de consumo de alguna bebida alcohólica en la vida tiene una prevalencia del 73,5%. El vino es el tipo de bebida más consumida, con una media anual de 135 días de consumo, seguido de la cerveza, con una media de consumo de 82 días en los últimos 12 meses y el consumo menos frecuente son las bebidas espirituosas (con una media de 20 días) a lo largo de 12 meses [SICAD,2021; Balsa,2019; Rodrigues,2022]. En el 30% de los casos el consumo de alcohol es diario acompañando a comida y/o cena, mientras que el consumo en momentos de diversión es algo menos frecuente (30,9% señala una regularidad mensual y 39,2% menos que mensual) y el consumo durante una “hora feliz” u otros momentos (en el almuerzo, después del trabajo, por la noche) es más esporádico. El lugar más frecuente de consumo de bebidas alcohólicas es el hogar, siendo la alternativa de consumo en

restaurantes y/o espacios de entretenimiento, siendo menos frecuente en casas ajenas o en espacios al aire libre.

El consumo es más frecuente en compañía de alguien, especialmente en el contexto familiar. El consumo crítico, también llamado consumo compulsivo, se entiende como aquel en el que se consumen un elevado número de bebidas alcohólicas en un corto período de tiempo (de 6 o más bebidas alcohólicas en el caso de los hombres y de 4 o más bebidas alcohólicas en el de las mujeres) tiene una prevalencia de 9.7% en la población general lo que significa que una de cada diez personas afirma haber consumido, al menos una vez, entre 4 y 6 bebidas alcohólicas en la misma ocasión en los últimos 12 meses. Esta manera de beber es más frecuente entre los grupos de edad más jóvenes, disminuyendo por encima de los 54 años. Así, entre los jóvenes, hasta el 20% reconocen consumo crítico en los 12 meses previos. Este tipo de consumo es más frecuente entre la población masculina que en la femenina [Balsa,2019; Rodrigues,2022]. Utilizando la versión completa del AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [Babor,2000; Higgins-Biddle,2018] se encontró que el 4.9% de la población tenía un consumo seguro de bebidas alcohólicas, el 37.1% un consumo de bajo riesgo y el 12.6% un consumo de riesgo medio y el 2.8% consumidores de alto riesgo/alcohólicos. La diferencia de género es significativa, lo que luego se traduce en una mayor presencia del consumo de riesgo o bajo riesgo en las mujeres y una mayor expresividad del consumo de riesgo o dependencia en los hombres. El consumo de alto riesgo o dependencia es mayor entre los encuestados de 35 a 74 años [Babor,2000; Balsa,2019; Rodrigues,2022].

El alcohol es responsable de alrededor de 3 millones de muertes en todo el mundo cada año (el 5.3 % de todas las muertes) y el 5.1 % de todas las enfermedades a nivel mundial, causando tantas muertes y discapacidades como el tabaquismo y la hipertensión. El consumo de alcohol está asociado a más de 230 enfermedades, definidas por la CIE-11 (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>) con su codificación para enfermedades y lesiones, desde neoplasias (hepáticas, orales, nasofaríngea , esófago, páncreas, colon, mama, entre otras), enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, fibrilación auricular), enfermedades gastrointestinales (cirrosis hepática, pancreatitis), psiquiátricas y neurológicas (dependencia del alcohol y síndrome de abstinencia, depresión, epilepsia, trastornos de ansiedad), embarazo (síndrome alcohólico fetal y nacimientos prematuros), trastornos endocrinos como la diabetes, enfermedades infecciosas (mayor prevalencia de neumonía, tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual), envenenamiento, incendio, lesiones involuntarias (accidentes de tráfico, caídas, accidentes en el trabajo, intoxicaciones, incendios) a lesiones intencionales (suicidio, homicidio, violencia, robo, negligencia o abuso y agresiones hacia otras personas, entre otras), problemas económicos

personales, profesionales, relaciones familiares y amistad, integración comunitaria, dimensión social, etc. Queda claro que el consumo excesivo de alcohol conduce a importantes condiciones clínicas, sociológicas y económicas, todas ellas provocando un deterioro considerable de la calidad de vida.

Algunos autores han estudiado los efectos del consumo de alcohol con síntomas que, clásicamente, se han relacionado con la patología alérgica. Las manifestaciones clínicas y los mecanismos por los que se producen no están totalmente aclarados y no es probable que se trate de una reacción específica de hipersensibilidad al propio etanol (alcohol) salvo en el caso del flushing secundario a una intolerancia de tipo metabólica [Mizoi,1979; Zeiner,1979; Vasilou,1986; Fujimura,1999; Matsuse,2001; Saiko,2001; Takao,2001]. Reacciones como una exacerbación de asma bronquial puede ser consecuencia de algunos aditivos que se añaden a las bebidas alcohólicas [Vally,1999; Vally,2002; Vally,2003]. La ingesta de bebidas alcohólicas puede aumentar la intensidad de la respuesta alérgica a algunos alimentos al actuar como un cofactor [Kanny,2001] aunque, en algún caso, se comprobó mediante una prueba de exposición controlada el efecto directo del alcohol como inductor de anafilaxia [Boehncke,1996] si bien se clasificó como reacción anafilactoide al no haber podido demostrar la existencia de IgE específica frente al alcohol. En algún caso se ha demostrado el efecto facilitador del alcohol en la inducción de anafilaxia por alérgenos bien identificados como el veneno de los himenópteros [Armentia,2007]. El alcohol no es una proteína de alto peso molecular, y sí una molécula de bajo peso que podría comportarse como hapteno pero no como un alérgeno completo [Hicks,1968]. En un estudio realizado sobre una población danesa, hasta el 10% de los entrevistados referían síntomas cutáneos o respiratorios tras la ingesta de alcohol. El tipo de bebida alcohólica no parece que fuera relevante puesto que cualquier tipo de bebida lo podía desencadenar, si bien, resultaba más común tras el contacto con vino tinto. Este hallazgo podría reflejar que algunas de las sustancias e incluso aditivos que se añaden al vino tinto durante su elaboración pudieran estar implicados en las reacciones de hipersensibilidad. Alternativamente, este hecho puede simplemente reflejar la preferencia por esta determinada bebida alcohólica en la población a estudio; sin embargo, el hecho de que, en realidad, cualquier bebida pudiera provocarlo orienta más al alcohol en sí mismo como factor causal. Las reacciones más frecuentes fueron en forma de congestión nasal, estornudos, crisis de broncoespasmo y presencia de urticaria [Linneberg,2008].

## 5. Alcohol e IgE total y específica

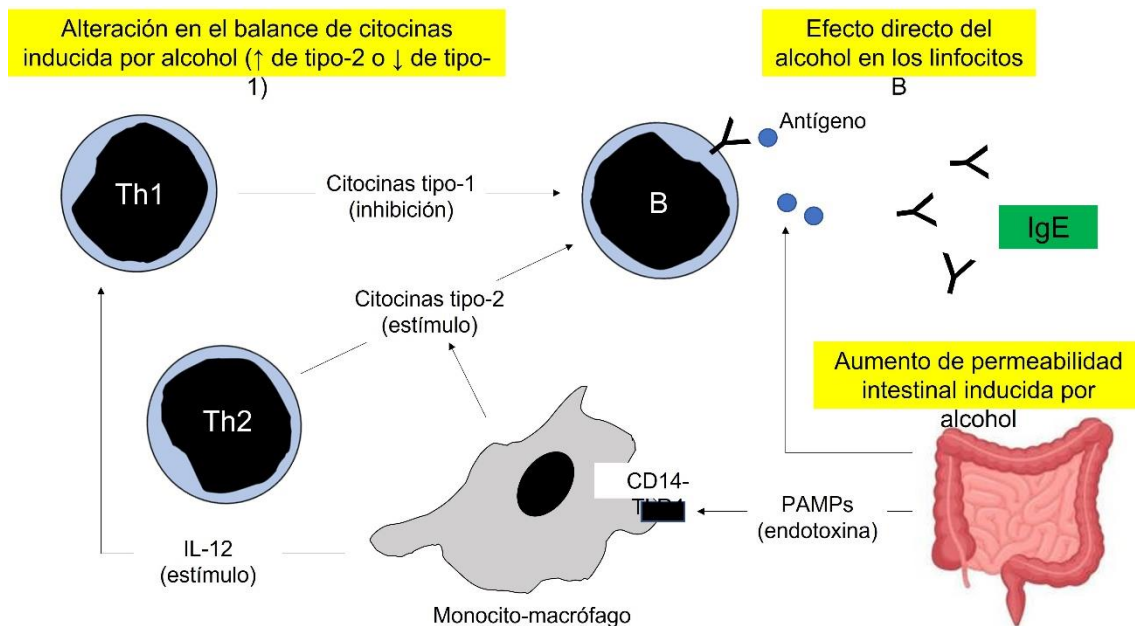
En lo que se refiere a la interacción alcohol e IgE, los bebedores excesivos, especialmente los alcohólicos, presentan niveles altos de IgE total. Esto ha sido observado por diversos grupos, incluido el nuestro [Hallgren,1983; Vidal,1994;

González-Quintela,1995; González-Quintela,1999; Domínguez-Santalla,2001; Vidal,2001; González-Quintela,2002; González-Quintela,2003; Linneberg,2003; Campos,2006]. La elevación de IgE sérica total en alcohólicos es en buena parte independiente del grado de hepatopatía [González-Quintela,1995]. La elevación de IgE persiste tras ajustar por posibles factores de confusión, como infestación por helmintos [Domínguez-Santalla,2001; Campos,2006]. Los consumidores moderados de alcohol también presentan mayores niveles de IgE que los no bebedores [González-Quintela,2002; González-Quintela,2003; Linneberg,2003]. Los hijos nacidos de madres que consumieron alcohol durante el embarazo presentan mayores niveles de IgE en sangre de cordón que los hijos de madres que no lo consumieron [Bjerke,1994]. La administración de alcohol a animales de experimentación se sigue de un incremento en los niveles de IgE sérica total [Starkenbug,2001; Linneberg,2008b] e interfiere la inducción de tolerancia oral [Andrade,2006]. Se puede concluir, por tanto, que existe fuerte evidencia sobre el efecto del consumo de alcohol en la elevación de la IgE total.

El efecto del consumo de alcohol no se limita a la IgE total, diversos estudios realizados por nuestro grupo demuestran un aumento en la sIgE frente a determinados alérgenos en función de la ingesta de alcohol en la población general. De hecho, los bebedores excesivos de alcohol presentan sIgE positiva en suero frente a pólenes de gramíneas, polen de algunos árboles y frente al veneno completo de algunos himenópteros [González-Quintela,2008]. Por el contrario, no existe relación entre el consumo de alcohol y la detección de sIgE mediante pruebas cutáneas [Assing,2007]. Así, cuando se analiza la posible interferencia del consumo de alcohol en los estudios de alergia en una consulta especializada, el efecto del alcohol sobre la sIgE se diluye, posiblemente por el mayor peso que la condición atópica tiene sobre la síntesis de IgE y el valor que se da a los resultados obtenidos en pruebas cutáneas que no se ven interferidas por el alcohol [Vidal,2001]. Los resultados positivos de sIgE frente a estas fuentes alérgicas podrían estar relacionados con la producción de sIgE frente a los CCD.

La posible relevancia clínica del efecto del consumo de alcohol sobre los niveles de IgE es desconocida pero permite postular el mecanismo fisiopatológico implicado en la propia síntesis de la IgE.

La Figura 3 representa un esquema de los factores implicados en la síntesis de IgE y los posibles mecanismos que se proponen de la influencia del alcohol.



**Figura 3.** Se propone un mecanismo por el que el aumento de la permeabilidad intestinal inducido por el alcohol favorecería el paso de las endotoxinas de los lipopolisacáridos y que, por una interacción entre la inmunidad innata y adquirida y en presencia de citocinas de tipo 2 estimularía la producción de IgE (elaboración propia).

Teóricamente, el etanol podría tener un efecto directo sobre B células que favorecen el cambio de IgE de forma similar a como otros alcoholes como el salbutamol o la terbutalina aumentan la síntesis de IgE a través de la interacción con el beta-2 receptor en las células B [Kasproicz,2000]. Otra posibilidad podría incluir un aumento de la permeabilidad intestinal favorecido por el alcohol, facilitando el paso de alérgenos de la dieta y, por tanto, su sensibilización [Andrade,2006; Cardona,2012; Muñoz-Cano,2021] pero este mecanismo no permitiría explicar el aumento de IgE específica frente a algunos aeroalérgenos [González-Quintela,2003]. Un detalle relevante en relación con este aumento de la permeabilidad intestinal es el posible papel de la endotoxina de los lipopolisacáridos cuya absorción se sabe está aumentada en los sujetos alcohólicos [Bode,1987; Schafer,2002] lo que, a su vez, media muchas de las alteraciones inmunes reconocidas y asociadas al consumo crónico de alcohol [McClain,1999] así es bien conocida la determinación de la transferrina deficiente en carbohidratos como marcador de ingesta crónica de alcohol [Arndt,2001].

Los mecanismos de la elevación de IgE en consumidores de alcohol no se conocen enteramente. El alcohol induce cambios significativos en la producción de algunas citocinas, pero la relación de éstos con los cambios en los niveles de IgE es dudosa [Aalberse,1981; Wilson,1998; Mari,1999]. La elevación de IgE en consumidores de alcohol es mayor en los sujetos con determinados polimorfismos genéticos moléculas de la inmunidad innata [González-Quintela,2008].

## 6. Los espacios termales de Portugal: un lugar de recuperación de la salud

### 6.1. Historia del termalismo en Portugal

La tradición termal portuguesa no difiere mucho de la española, italiana o francesa porque son culturas latinas, siguiendo escuelas de principios similares. Sin embargo, existen algunas especificidades [Pinto-Cantista,2008; Carneiro,2015].

En Portugal, los registros arqueológicos más antiguos conocidos, que confirman el culto del pueblo ancestral por el agua, se encuentran en el distrito de Braga, en el Norte del país, siendo anteriores al período celta (Caldas de Vizela). Se podría decir que el uso de las aguas termales en el territorio portugués es mucho más temprano que la fundación de la propia nacionalidad. Las poblaciones construidas en las proximidades de manantiales o fuentes termales han tomado el nombre de "caldas", "caldelas", "balnearios" o simplemente "baños", según el período histórico en el que se estableció dicha designación. Ya durante el Imperio Romano se habían construido edificaciones en las proximidades de algunas de las fuentes existentes y, en la actualidad, se pueden encontrar restos arqueológicos de esa época junto a las termas más frecuentadas de Portugal: Chaves (antiguas *Aquae Flaviae*), Canavezes, Caldas da Saúde, Cabeço de Vide, Caldelas, S. Vicente, S. Jorge, S. Pedro do Sul (antiguas Caldas de Alafões), Monchique, Arêgos, Caldas da Rainha, Caldelas o Taipas, o las ruinas de Conímbriga, cerca de Coimbra [Carneiro,1991].

La historia del desarrollo de los establecimientos balnearios y del uso del agua en Portugal están íntimamente unidas a la cultura romana. Como testimonio de esto se encuentran los acueductos construidos para transportar las aguas y las reminiscencias de elementos arquitectónicos en los antiguos baños romanos. Roma, de hecho, consagra una perspectiva multidimensional al termalismo, simultaneando la salud con el ocio, la interacción social como factor lúdico y el efecto terapéutico sinérgico [Cunha,1999; Bastos,2006].

En el siglo V, el territorio de Portugal sufre la invasión de los pueblos bárbaros del Norte y los árabes, siendo los primeros quienes destruyeron muchos de los manantiales de agua caliente del momento. Por el contrario, los árabes tenían una alta cultura médica con un conocimiento profundo del valor terapéutico de las aguas que brotaban de la tierra y crearon nuevos baños como los de Alçarias y Alfama. En 1143 se constituye oficialmente Portugal como nación. Los reyes que la gobernaron reconocieron la importancia y el valor de las aguas de manantial, dando vida a nuevos balnearios o mejorando los existentes. A partir de ese momento se vuelve a valorar el uso social de las aguas termales, en particular en el baño, y su valor sanitario y recreativo aunque contando con cierta oposición por parte de la Iglesia Católica cuyas reglas, en aquel momento, eran muy estrictas, llegando a considerar estas prácticas como pecaminosas en contraste con el carácter místico o de purificación atribuido desde otras culturas.

Años más tarde, la misma Iglesia evolucionó en su actitud e incluso el propio clero comenzó a organizar peregrinaciones a los lugares de los manantiales, llegando incluso a administrar establecimientos termales, sirvan como ejemplo: Taipas, Gerês, Caldelas, Caldas da Rainha, Monchique o Furnas, entre otros [Cunha,1999; Maraver,2006].

Se construyeron albergues en balnearios como Arêgos, S. Pedro do Sul, Caldas da Rainha, Vizela o incluso en Caldelas. Varios reyes de Portugal tuvieron un papel destacado en la organización de los diversos balnearios del territorio con la finalidad de responder a situaciones de algunas enfermedades muy frecuentes en el momento como es el caso de la lepra para las que se construyeron las llamadas "gafarias". La diferente actitud sociocultural y religiosa hacia el fenómeno de los beneficios del "baño" con capacidades curativas lo que llevó a considerar algunas aguas como "sagradas", "fuentes sagradas", "aguas de salud" y otros nombres similares [Cunha,1999; Maraver,2006].

En este contexto, se construyeron baños, hostales, conventos, hospitales. Como ejemplo, a finales del siglo XV la reina Doña Leonor, creadora de las Misericordias en Portugal, preocupada por la salud, la higiene y el bienestar de las poblaciones, fundó el balneario de Caldas da Rainha y el primer Hospital Termal portugués y con ellos, las primeras publicaciones científicas [Cunha, 1999; Maraver,2006; Barata,1999].

Los autores de estas publicaciones fueron médicos de la corte como Francisco da Fonseca Henriques, conocido como "Mirandela", médico de la corte de D. João V, que en 1726 editó el famoso "Aquilégio Medicinal", considerado el primer tratado de sistematización y clasificación de las aguas minerales naturales en Portugal. En 1758 Jacob de Castro Sarmiento escribió sobre la constitución química de las aguas, pero sólo en 1772, con la Reforma Universitaria, se realizaron los primeros estudios de laboratorio sobre las aguas mineromedicinales portuguesas. En el siglo XVIII la aristocracia europea, especialmente los franceses, redescubrieron los balnearios: nace "la estación balnearia", "la saison", "la estación" (sirvan como ejemplo Vichy o Aix- les-Bains en Francia, Bath o Brighton en Inglaterra, Caldas da Rainha en Portugal) [Cunha, 1999; Barata,1999].

Pero el verdadero crecimiento del termalismo en Portugal se producirá ya en los siglos XIX y XX, en armonía con el resto de Europa donde la aristocracia y la burguesía urbana de la época recurrían a las visitas a las termas en los meses de verano, llegando a instalarse familias enteras, en los suntuosos hoteles que a principios del siglo pasado poblaban los balnearios como Luso, Vidago, S. Pedro do Sul o Pedras Salgadas [Ferreira,1995; Teixeira,2016; Cantista,2016].

A este período de auténtica prosperidad del termalismo nacional y europeo le siguió el declive; un largo viaje a través del desierto. Surgió la era de la terapia farmacológica. La guerra tampoco había ayudado. La moda de la playa ocupa la dimensión lúdica de la demanda térmica. Son principalmente los años setenta del siglo XX los que marcan un mayor declive en el termalismo en Portugal.

Con la revolución portuguesa de 1974, las empresas concesionarias se enfrentaron a dificultades a pesar de las ayudas concedidas por el Estado. Este auge; sin embargo, duró poco pues ya en los años 80 se redujo considerablemente el apoyo y el reembolso de las prácticas termal se redujeron progresivamente con unos hoteles obsoletos y poco atractivos. La práctica termal dejó de ser atractiva y tan solo las personas de edad avanzada iban a los balnearios. Simultáneamente, la clase médica dejó de tener por este tipo de acciones y la enseñanza de la Hidrología dejó de tener interés en el currículo de Medicina, quedando reducido a seminarios anuales y visitas termal.

Los jóvenes estudiantes, no obstante, seguían abiertos a las cuestiones de ecología y medio ambiente y continuaron integrando el mensaje del termalismo como terapia holística e incluso como una experiencia de salud, en contraposición a una enseñanza de "Medicina de la Enfermedad" limitada a las paredes del Hospital o a los bancos del anfiteatro. Gracias a este interés de los estudiantes por la crenoterapia, el estudio de las propiedades de las aguas minerales naturales, los peloides o fangos termal, los vapores y los gases térmicos se produjo un renacimiento de la Hidrología. Este auge médico se asocia a una mejora en el llamado turismo de salud y con ello una renovación de las instalaciones con un empuje empresarial en Portugal. En 2004 se aprobó la nueva ley sobre el termalismo - sustituyendo al principal documento legal de 1928. En él se asume la importancia de los hábitos saludables, la prevención y tratamiento de ciertas patologías, el impacto en el desarrollo social y económico del país que, además, cuenta con la financiación de la Unión Europea.

## 6.2. Léxico termal

El progresivo interés por los efectos terapéuticos de las aguas minerales naturales llevó a su estudio científico y a su progresiva clasificación y sistematización. Las disposiciones jurídicas actualmente en vigor y aplicables al termalismo se basan principalmente en el Decreto-Ley No 90/90, de 16 de marzo de 1990 ("Ley de recursos geológicos" y en él, además de los recursos minerales y geotérmicos, también los recursos hidrominerales), el Decreto-Ley No 86/90, de 16 de marzo de 1990 (Decreto que regula la actividad de las aguas minerales naturales) y el Decreto-Ley No 152/2004, de 11 de junio de 2004 ("Ley del Termalismo" - estableció nuevas normas sobre la concesión de licencias a los establecimientos termal, la organización, el funcionamiento y la supervisión.

Los principales términos y definiciones a considerar son:

- a) **El agua mineral natural** es un agua de circulación profunda, con particularidades físico-químicas estables en su origen dentro de la gama de fluctuaciones naturales, que le confieren propiedades terapéuticas o simplemente efectos favorables para la salud.
- b) **Las aguas minero-industriales** son aguas subterráneas naturales que permiten la extracción económica de las sustancias contenidas en ellas.

- c) **Termalismo:** el uso de agua mineral natural y otros medios complementarios para la prevención, la terapia, la rehabilitación o el bienestar.
- d) **Termalista:** el usuario de los medios y servicios disponibles en un establecimiento termal.
- e) **Balnearios:** lugares donde surgen una o más aguas minerales naturales aptas para a práctica del termalismo.
- f) **Balneario:** zona geográfica debidamente ordenada en la que se producen una o más emergencias de agua mineral natural explotada por uno o más establecimientos termales, así como las condiciones ambientales y las infraestructuras necesarias para la instalación de centros turísticos y la satisfacción de las necesidades de cultura, recreo, ocio activo, recuperación física y psicológica que proporcionan los servicios de esparcimiento apropiados.
- g) **Establecimiento termal:** una unidad de atención médica en la que se utilizan las propiedades terapéuticas de un agua mineral natural para la prevención de enfermedades, la terapia, la rehabilitación y el mantenimiento de la salud. También pueden utilizarse técnicas complementarias y auxiliares para estos fines, así como servicios de bienestar termal. Si cuenta con zonas de hospitalización es un verdadero Hospital Termal.
- h) **Técnicas termales:** una forma de utilizar un conjunto de medios que hacen uso del agua mineral natural, ayudados o no por técnicas complementarias, con fines de prevención, terapia, rehabilitación y bienestar.
- i) **Servicios de bienestar termal:** servicios para mejorar la calidad de vida, prevención de enfermedades, estética, belleza y relajación.
- j) **Tratamiento termal:** conjunto de acciones terapéuticas indicadas y practicadas a un termalista, siempre que sean compatibles con las indicaciones terapéuticas que se le hayan atribuido al agua mineral natural utilizada para este fin.

### 6.3. Aguas minerales: tipos y propiedades

La materia prima del termalismo es el **agua mineral natural**. Debido a sus propiedades "curativas", las aguas minerales naturales se conocen como "aguas termales". Son aguas bacteriológicamente puras, procedentes de un depósito subterráneo, explotadas por una o más emergencias naturales o forjadas, con características físico-químicas estables, propiedades terapéuticas o efectos beneficiosos para la salud y son de dominio público. Los rasgos distintivos más comunes son la mineralización y/o la alta temperatura que junto a ciertas características específicas (pH, sulfuración, sílice, CO<sub>2</sub>, etc.) son las que les conferirían sus propiedades terapéuticas. Las principales aguas minerales de uso termal se recogen en la Tabla III con sus indicaciones.

**Tabla III.** Principales aguas minerales naturales de uso en las estaciones termales de Portugal y sus indicaciones terapéuticas.

AGUA	INDICACIÓN TERAPEUTICA (Ejemplos)
<b>Aguas sulfurosas</b>	Sistema respiratorio (rinitis, faringitis, laringitis, EPOC) Dermatología (seborrea, eczema crónico, psoriasis) Enfermedades reumáticas y musculares Molestias ginecológicas, incluyendo la menopausia.
<b>Agua hiposalina</b>	Dispositivo nefro-urinario (diuréticos - cálculos renales) Enfermedades metabólicas-endocrinas (en dependencia de los iones predominantes) Enfermedades de la sangre - Anemias (en aguas oxidadas) Enfermedades ginecológicas y Dermatológico (en agua silicatada)
<b>Agua clorada</b>	Molestias digestivas (discinesias vesiculares, hipotonía intestinal) Dermatología (cicatrizante; afecciones no exudativas) Sistema respiratorio (rinitis, sinusitis, laringitis, EPOC) Enfermedades reumáticas y musculares Enfermedades ginecológicas
<b>Agua bicarbonatada</b>	<b>Tracto digestivo (gastrointestinal y hepatovesicular)</b> Enfermedades metabólicas-endocrinas (Diabetes, Hiperuricemia) Litiasis renal de ácido úrico Sistema respiratorio (Rinitis, Sinusitis, Laringitis, EPOC)
<b>Aguas sulfatadas</b>	Motilidad intestinal Enfermedades metabólicas-endocrinas (hiperuricemia) Enfermedades nefro-urinarias (litiasis úrica; diuréticos: HTA)

## 7. Justificación

A la vista de los antecedentes descritos, resulta pertinente comprobar si, en un ambiente controlado como son las condiciones que se reúnen en una estancia termal, se pudiera confirmar el efecto de aumento de la IgE total en relación con la ingesta de alcohol haciendo especial énfasis en cómo la abstinencia de consumo modifica estos niveles.

Por otra parte, y conocido que el efecto de la ingesta de alcohol se ejerce sobre la presencia de sIgE sobre determinadas fuentes alergénicas, fundamentalmente vegetales, resulta pertinente comprobar la asociación entre la ingesta de alcohol y la presencia de sIgE frente a los CCD como epítomos glicosilados y ver el efecto sobre dos fuentes alergénicas concretas como la fosfolipasa A2 y, particularmente, el látex. La elección del látex como fuente a estudio se basa en la posibilidad de medir sIgE frente a sus componentes moleculares recombinantes y no glicosilados.

Por último, teniendo en cuenta el uso de las pruebas de cribado de alergia, pruebas multialérgeno, como medida previa a la remisión de los pacientes a consultas especializadas de alergología, resulta pertinente comprobar si la ingesta de alcohol podría interferir en estos resultados al contener una mezcla de alérgenos, algunos de los cuales se encuentran glicosilados.



## **OBJETIVOS**



## OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los antecedentes referidos y los interrogantes sin contestar en la literatura, los objetivos del presente estudio, investigados mediante la estrategia oportunista de estudiar a los sujetos que acuden a una terapia termal en un balneario, en la que se les somete a la abstinencia de alcohol durante dos semanas, fueron:

### Objetivo primario

Investigar la asociación del consumo de alcohol con las respuestas mediadas por IgE:

- Asociación del consumo de alcohol con las concentraciones de IgE sérica total.
- Efecto del cese de consumo de alcohol en las concentraciones de IgE sérica total.
- Asociación del consumo de alcohol con las concentraciones de IgE específica a carbohidratos con reactividad cruzada (CCDs), incluyendo:
  - Alérgenos glicosilados, con el látex y la fosfolipasa A2 como ejemplos.
  - Marcadores de sensibilización a CCDs de diferentes tipos moleculares (MUXF<sup>3</sup>, MMXF<sup>3</sup> y MMF<sup>3</sup>).
  - Pruebas comerciales multialérgeno para cribado de alergia, que contienen alérgenos glicosilados.
- Efecto del cese de consumo de alcohol en las concentraciones de IgE específica a alérgenos glicosilados y marcadores de sensibilización a CCDs.

### Objetivo secundario

Investigar el efecto de la balneoterapia de dos semanas en las condiciones mencionadas sobre marcadores metabólicos (peso corporal, perímetro abdominal, presión arterial y parámetros lipídicos).

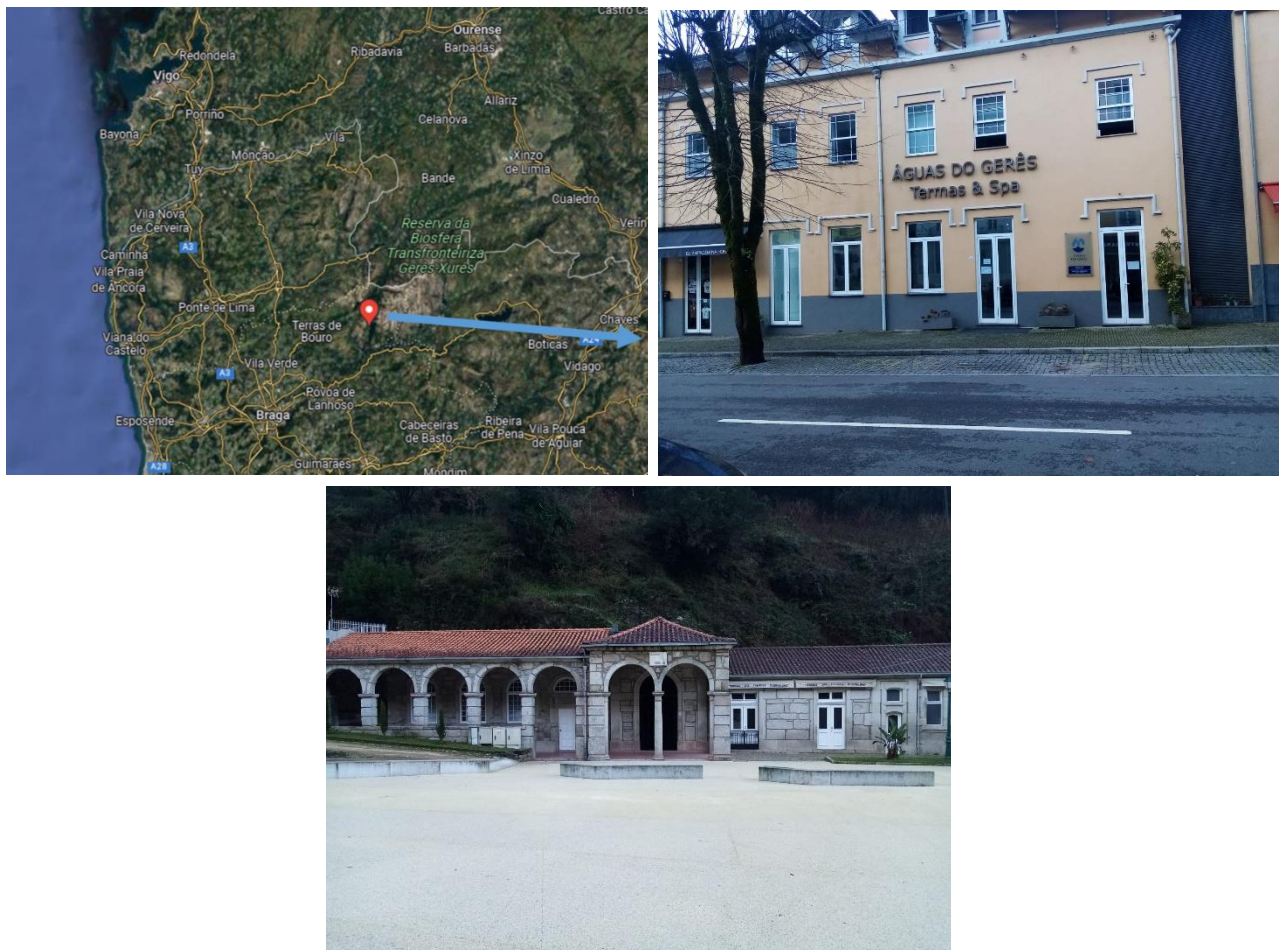


## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**



## SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y longitudinal de cohorte prospectiva, de seguimiento, en individuos que acuden a la Estación Termal do Gerês, un balneario en el Norte de Portugal (Figura 4), reconocido oficialmente como centro terapéutico especializado en el abordaje de las enfermedades hepato biliares y metabólicas. Durante una estancia estándar en el centro, las personas siguen una dieta supervisada, beben aguas minerales locales y, voluntariamente, cesan el consumo de alcohol. Como ya se ha comentado anteriormente, este tipo de estancias en los centros termales portugueses son una tradición en el país y se diferencian del concepto de balneario en España con un contenido más lúdico.



**Figura 4.** Localización de la Estación Termal do Gerês (a 180 km de Santiago de Compostela) e imagen del establecimiento (Imagen de Google maps con fotografías propias del establecimiento).

El estudio incluyó a un total de 270 sujetos (edad, 27-83 años; 64 % hombres) de los 690 que acudieron al centro termal. La duración de la estancia fue de 9 días. Dado que se trata de una estancia voluntaria, los sujetos indicaron, a su ingreso, el principal motivo por el que habían decidido el ingreso en la estación termal y que se recoge en la Tabla III.

El tamaño muestral empleado (n=270) permitiría una precisión del 8% en la estimación de una proporción en una variable de máxima dispersión ( $p=q=0.5$ ), con una confianza del 95%. Dicho tamaño muestral ofrecería una potencia del 80% (error beta, 0.2) para mostrar una diferencia absoluta del 25% en el riesgo del efecto (tomando con ejemplo la positividad de los test multialérgeno) entre bebedores de riesgo y el grupo control (no bebedores de riesgo), con una proporción de positividad en el grupo control del 20%, y una proporción esperada de bebedores de riesgo en la población de estudio del 20%, con una confianza del 95% (error alfa, 0.05).

A su entrada en el centro todos los pacientes se sometieron a un examen de salud rutinario con recogida de información en una anamnesis dirigida y una exploración física completa. Esta información se recogió en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que se presenta en el Anexo I. Todos los sujetos incluidos habían dado su autorización a la realización del estudio. Tras la anamnesis y exploración física se realizó la extracción de una muestra de sangre de la que se obtuvo, tras centrifugación, la muestra de suero correspondiente que fue etiquetada y congelada.

En 211 de los 270 sujetos se pudo hacer un segundo análisis a los 14 días del primero. Estas muestras fueron, igualmente, congeladas y enviadas posteriormente al Complejo Hospitalario Universitario de Santiago en donde se procesaron todas juntas.

**Tabla III.** Motivos de ingreso en la Estación Termal do Gerês de los sujetos incluidos en el estudio

Motivo de asistencia al centro termal comunicado por los participantes	N=270
Enfermedad de la vía biliar	87
Enfermedad hepática	58
Dislipemia	31
Hipertensión	26
Obesidad	23
Diabetes	6
Stress o depresión	4
Prevención primaria	35

## 1. Determinaciones

### 1.1. Cuantificación del consumo de alcohol

El consumo de alcohol se registró como el número de unidades estándar de bebida (copas de vino, cerveza, aperitivos y licores, cada una de las cuales contiene aproximadamente 10 g de alcohol) consumidas en una semana [Gual,1999]. En una submuestra de 151 individuos, se encontró una correlación entre el consumo de alcohol y el valor en suero de la  $\gamma$ -glutamyl-transferasa (ADVIA-2400; Siemens, Munich, Alemania;  $r=0.42$ ,  $P<0.001$ ).

Los participantes se clasificaron de acuerdo con el consumo de alcohol referido en la encuesta en:

- a) consumo ocasional (como máximo una unidad de bebida a la semana) y abstemios (n=73)
- b) bebedores ligeros (1 a 14 unidades por semana, n=76)
- c) bebedores moderados (15 a 28 unidades por semana, n=47) y
- d) bebedores excesivos (más de 28 unidades por semana, n=74).

Entre los consumidores de alcohol, el vino fue la bebida predominante. De hecho, el vino supuso, como media, el 87.2% del consumo de alcohol en todos los sujetos. Además, todos los bebedores moderados y excesivos consumían preferentemente vino, y el 62,9% consumía solo vino.

En cuanto a la distribución por género, la proporción de bebedores moderados y excesivos fue mayor en los hombres (66.3%) que en las mujeres (7.1%). En la Tabla IV se recoge la forma y frecuencia de consumo de alcohol entre los participantes que reconocían ingesta de alcohol.

**Tabla IV.** Frecuencia y forma de consumo de alcohol entre los participantes en el estudio.

Característica de consumo de alcohol	Número (porcentaje)
<b>Bebe alcohol (al menos ocasionalmente)</b>	
No	73 (27.0)
Sí	197 (73.0)
<b>Frecuencia de consumo en bebedores</b>	
Diario	181 (91.9)
Sólo fines de semana	4 (2.0)
Sólo fiestas	12 (6.0)
<b>Forma de consumo en bebedores</b>	
Sólo en las comidas	145 (73.6)
Sólo fuera de las comidas	9 (4.6)
En ambas situaciones	43 (21.8)

## 1.2. Determinaciones de IgE total y específica

- **Determinación de IgE total.** La determinación de la IgE total se realizó mediante un ensayo de quimioluminiscencia en el analizador Centaur XP (Siemens™).

- **Determinaciones de sIgE específica frente a alérgenos individuales.** Se utilizaron dos métodos diferentes para las determinaciones de IgE específica en función del alérgeno a estudio: sistema ImmunoCAP-250 (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Suecia) (Figura 5) o Immulite-2000 (Siemens) (Figura 6), que utilizan alérgenos fase sólida y en fase líquida, respectivamente. Según los fabricantes, ambos sistemas se prueban con muestras negativas enriquecidas con IgE de mieloma de alta concentración, como control de la unión no específica. Siguiendo las instrucciones del fabricante, cualquier nivel de sIgE igual o superior a 0.1 kU/L se puede considerar positivo.



**Figura 5.** Plataforma ImmunoCAP-250© en la que el alérgeno se encuentra embebido en una esponja (fase sólida). Imagen cortesía del Dr. Moisés Labrador Hornillos (Servicio de Alergología, Hospital Vall de Hebrón).



**Figura 6.** Plataforma Immulite© en la que el alérgeno se encuentra en fase líquida. Imagen cortesía del Dr. Moisés Labrador Hornillos (Servicio de Alergología, Hospital Vall de Hebrón).

En todos los participantes del estudio, las determinaciones iniciales incluyeron:

1. Marcadores de CCD. Se emplearon MUXF (Ro214; Thermofisher Scientific©) para el sistema ImmunoCAP-250 y ascorbato oxidasa (k226; Siemens) para el sistema Immulite-2000.
2. Fosfolipasa-A2 de veneno de abeja (PLA2; k203; Thermofisher Scientific©), que contiene epítomos de proteínas y CCD que pueden ser reconocidos por anticuerpos IgE.
3. Látex (k82; Thermofisher Scientific©), que contiene un grupo de glicoproteínas de *Hevea brasiliensis* (Hev b) enriquecido comercialmente con Hev b 5 obtenido por tecnología recombinante (rHev b 5).
4. En los casos con niveles de sIgE frente a látex superiores a 0.35 kU/L, se amplió la determinación de sIgE a 8 alérgenos de látex disponibles comercialmente en la plataforma ImmunoCAP-250. Estos alérgenos son todos de tipo recombinante y obtenidos en una cepa de *Escherichia coli* por lo que no están glicosilados. Los alérgenos empleados en estos casos fueron: rHev b 1 (k215), rHev b 3 (k217), rHev b 5 (k218), rHev b 6.01 (k219), rHev b 6.02 (k220), rHev b 8 (k221), rHev b 9 (k222) y rHev b 11 (k224).

En individuos con niveles de sIgE positiva (0.1 kU/L) en la primera determinación realizada al ingreso y una muestra de suero disponible después de 14 días de estadía, se repitieron las determinaciones de sIgE frente a MUXF, PLA2 y látex con la finalidad de comprobar cambios en el tiempo, de forma particular, con respecto a la influencia de la abstención de alcohol en dichas determinaciones.

- **Determinación de sIgE a pruebas multialérgeno.** En todas las muestras de suero se determinó la sIgE frente a dos pruebas de detección cualitativas multialérgeno: Phadiatop© (Thermofisher Scientific©) y Al atop© (Siemens©). En ambos casos, se analiza la presencia de sIgE frente a una mezcla de alérgenos inhalados comunes. Los resultados de la prueba son cualitativos: positivo o negativo, siendo positivo cuando la reactividad es superior a la del control de referencia. En relación a la composición de alérgenos, es desconocida para el caso del Phadiatop© pero no así para el Al atop© en donde se incluyen *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitelio de gato, caspa de perro, pólenes de *Cynodon dactylon*, *Phleum pratense*, *Betula alba*, *Cryptomeria japónica*, *Ambrosia spp*, *Platanus acerifolia* y *Parietaria officinalis*, *Penicillium notatum* y *Alternaria tenuis*.

## Estudios de inhibición de la unión a la IgE

Los estudios de inhibición se realizaron en la plataforma Immuno-CAP® y, concretamente, frente a látex (k82) y frente a PLA2 (k203) para identificar el papel de los CCD en los resultados obtenidos en la sIgE frente a ambos alérgenos. La prueba implica una fase sólida en la que se encuentra el ImmunoCAP® comercial frente a látex y a PLA2 y un inhibidor en fase líquida que contiene una neoglicoproteína. Concretamente, se trata de un conjugado formado por 3 a 4 glicanos de tipo MUXF por cada molécula de BSA, y que se obtuvo del Instituto de Química, Universitaet fuer Bodenkultur, Viena, Austria. En una primera fase, 150 µl del suero de los participantes se incuba con 150 µl de la solución MUXF-BSA tamponada con PBS (solución salina tamponada con fosfato). Este proceso de incubación se mantiene toda la noche a 4°C, y tras esto se procede a la determinación de la sIgE mediante CAP (Figura 7 A, B y C). Como control negativo se emplea la albúmina bovina. El grado de inhibición se expresa como el porcentaje de descenso en el valor del CAP respecto al valor inicial  $(1 - \text{sIgE tras la inhibición} / \text{sIgE valor basal previo a la inhibición}) \times 100$ .



**Figura 7.** Procedimiento de inhibición del CAP (elaboración propia).

(A) El suero del sujeto que se desea analizar se incuba durante toda la noche con el diluyente (BSA) que actúa como control negativo y con el inhibidor (MUXF-BSA). En caso de que el suero contenga sIgE frente al CCD (MUXF), se unirá a éste formando un complejo sIgE-MUXF. La sIgE que no está dirigida frente a MUXF permanecerá libre.

(B)



(C)



(B) El complejo sIgE-MUXF precipitará en el fondo del tubo tras una breve centrifugación durante 3 minutos a 5000 rpm y con una pipeta se cargará el sobrenadante que, posteriormente (C) se procesará normalmente en el ImmunoCAP© para medir la sIgE que ha quedado libre y no unida a MUXF-BSA. La esponja de ImmunoCAP© contendrá el alérgeno concreto a estudio: látex o fosfolipasa A2 en cada caso (elaboración propia).

### Determinación de triptasa sérica

Se realizó una determinación de triptasa basal y otra a los 14 días en los participantes con muestra disponible. Para medir los niveles de triptasa en suero se empleó el ensayo de triptasa ImmunoCAP 250© (Thermo Fisher Scientific©, Uppsala, Suecia), que mide la triptasa total, es decir, todas las formas de beta- y alfa-triptasa [Schwartz,2006; Vitte,2015]. El rango de medida va de 1 a 200  $\mu\text{g/L}$  y se considera el percentil 95 de la serie de Vitte,2015 (11.4  $\mu\text{g/L}$ ) como nivel de referencia superior [Vitte, 2015]. En nuestra área, el percentil 95 de la concentración sérica de triptasa fue de 11.0  $\mu\text{g/L}$  [González-Quintela,2010].

### Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Las variables categóricas se representaron por su número absoluto y su porcentaje. Para las variables cuantitativas, dada la distribución no-normal en la gran mayoría de ellas, se utilizó la mediana como representación de la tendencia central y los intervalos (*rangos*, intercuartil o absoluto) como representación de la dispersión. Sólo en casos concretos de variables con claro ajuste a la normalidad en el test de Kolmogorov se utilizó la media y la desviación estándar como medidas de tendencia central y de dispersión, respectivamente.

Estadística analítica: Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates, cuando fue necesario. La prueba de Chi-cuadrado de tendencia se empleó para investigar las tendencias de proporciones relativas a variables independientes en categorías ordinales. Para la comparación de variables numéricas emplearon pruebas estadísticas no paramétricas. Para la comparación de dos grupos independientes se empleó el test de Mann-Whitney. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar muestras pareadas. Se empleó el test de Jonckheere-Terpstra para el análisis de tendencia de una variable numérica entre más de dos categorías ordinales. Se utilizó la prueba de rangos de Spearman para evaluar la correlación entre variables. Para los análisis multivariantes, se establecieron modelos de regresión múltiple. Cuando la variable dependiente era cuantitativa se emplearon modelos de regresión lineal. Dada la distribución no-normal de la IgE sérica, se procedió a su transformación logarítmica previa para garantizar el ajuste a la normalidad entre los requerimientos del modelo. Cuando la variable dependiente fue categórica binaria, se emplearon modelos de regresión logística. Cuando alguna de las covariables era categórica con más de dos categorías, se diseñaron variables *dummy* para las mismas, estableciendo previamente la categoría de referencia. En todos los modelos se forzó la entrada de las covariables en la ecuación. Se aportaron siempre los valores exactos de P.

### **Aspectos éticos y financiación**

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia (Sección Santiago-Lugo) con el código 2007/023 (Anexo II).

El Proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y la ratificación de las siguientes asambleas, la Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los Principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica, el Convenio relativo a los derechos humanos y a la Biomedicina (Oviedo, 1997), la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal y Derechos Digitales, la Ley 41/2002 (Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica), la Ley 3/2001 (Reguladora del Consentimiento Informado y de la Historia Clínica de los Pacientes), la Ley 3/2005 de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009, por el que se regula el Acceso a la Historia Clínica Electrónica.

El estudio fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Sanidad) con el número PI071173 y la Fundación Mutua Madrileña.

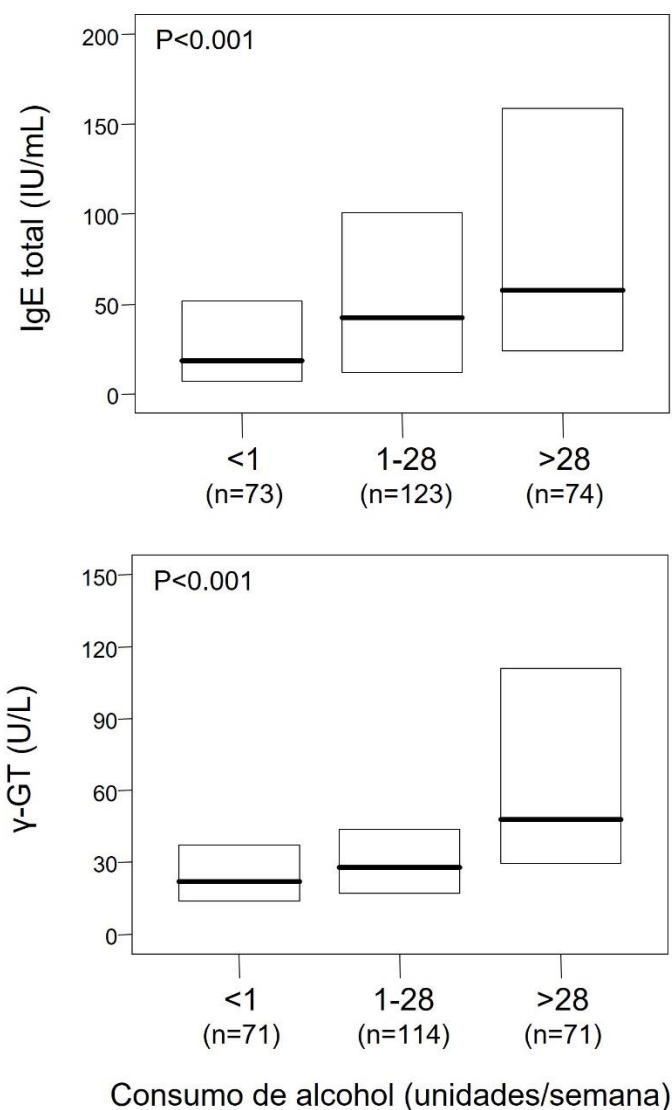
## RESULTADOS



## RESULTADOS

### 1. Los bebedores de alcohol presentan cifras de IgE total más elevadas

Agrupando a los sujetos en función de la ingesta de alcohol, se observó que los bebedores excesivos presentaban cifras de IgE sérica total más elevadas que los bebedores moderados-ligeros o que los sujetos que solo consumían alcohol de forma ocasional ( $P=0.01$  y  $P<0.001$ , respectivamente) (Figura 8). Esas variaciones en los niveles de IgE total cursaron en paralelo con la elevación de los niveles de  $\gamma$ -glutamyl transferasa ( $\gamma$ -GT) (Figura 8).



**Figura 8.** Concentraciones basales de IgE sérica total y  $\gamma$ -glutamyl transferasa ( $\gamma$ -GT) en relación con el consumo de alcohol. Las barras representan los rangos intercuartiles (percentiles 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>); las líneas horizontales representan los valores mediana. El valor de P se ha calculado con un test de tendencia (Jonckheere-Terpstra).

En el análisis multivariante de regresión lineal, el consumo de alcohol (expresado en unidades de bebida a la semana) se asoció positivamente a los niveles de IgE tras ajustar por la edad, género y hábito tabáquico (P=0.001, Tabla VI).

**Tabla VI.** Análisis mediante regresión lineal

Covariable	Coefficiente B (pendiente)	Error estándar	Valor de P
Edad (años)	-0.003	0.003	0.427
Género (masculino)	0.248	0.095	0.010
Tabaquismo (activo)	-0.239	0.168	0.155
Consumo de alcohol (g/semana)	0.006	0.002	0.001

Los valores de IgE sérica total fueron transformados logarítmicamente para cumplir los requerimientos del método (adaptación a una distribución normal). Todas las variables fueron forzadas a entrar en el modelo, que incluyó 270 individuos. Las variables en el modelo explicaron un 12% de la variabilidad de la IgE total ( $R^2$ , 0.120).

## **2. Los bebedores de alcohol tienen una mayor prevalencia de IgE a determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada (MUXF y ascorbato-oxidasa), fosfolipasa-A2 y látex, y una alta prevalencia de pruebas multialérgeno positivas.**

Como se puede observar en la Tabla VII, los bebedores moderados y excesivos de alcohol presentaron una prevalencia de sIgE positiva frente a los marcadores de CCD (tanto MUXF como la ascorbato-oxidasa), las fuentes alergénicas que contienen CCD como la fosfolipasa A2 del veneno de la abeja y el extracto completo de látex y las pruebas multialérgeno mayor que los participantes con menor ingesta de alcohol, tanto bebedores ligeros como abstemios. Relacionado con las cifras de IgE total, se observa que existe una correlación significativa entre los niveles de IgE total y la sIgE frente a los alérgenos específicos analizados en este estudio (Tabla VIII).

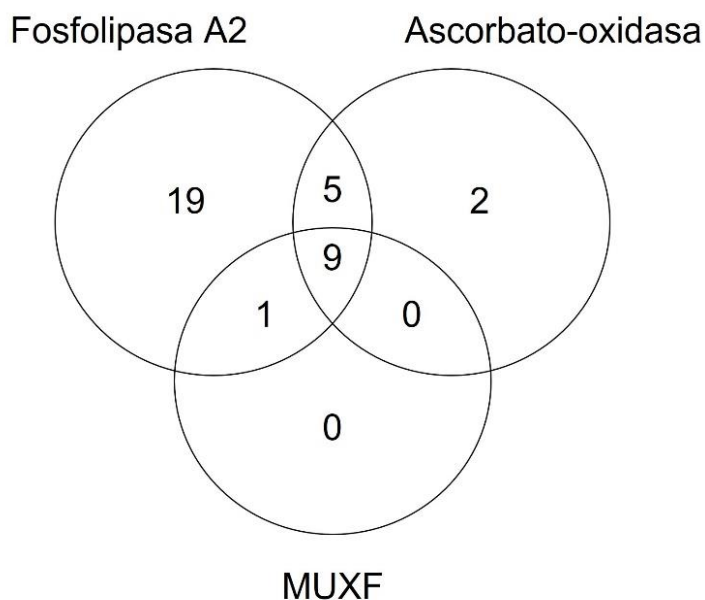
La relación entre la ingesta de alcohol y el resultado positivo es tal que se observa una tendencia a que, a mayor ingesta de alcohol, mayor es la prevalencia de detección de sIgE frente a CCD, fuentes alergénicas completas que contienen CCD y las pruebas multialérgeno (P<0.001 en todos los supuestos).

La asociación entre la ingesta excesiva de alcohol y los resultados positivos obtenidos frente a los marcadores de CCD, fosfolipasa A2, látex y pruebas multialérgeno se mantiene a pesar de ajustar por género, edad y consumo de tabaco como se puede observar en la Tabla IX.

Si bien los niveles de IgE fueron similares en los participantes con o sin enfermedad hepática, los niveles de  $\gamma$ -glutamyl-transferasa ( $\gamma$ -GT) fueron más elevados en los sujetos con resultados de IgE positivos frente a CCD respecto a los sujetos con IgE negativa frente a CCD (mediana, 35 vs 18 IU/L; P=0.01). Los niveles de alanina aminotransferasa (GPT) fueron similares en los participantes con resultados positivos y negativos de IgE frente a los CCD (mediana, 9 vs 8 IU/L; P=0.20).

De los distintos alérgenos estudiados, la fosfolipasa A2 del veneno de las abejas (PLA2) fue frente a la que con más frecuencia se detectó IgE (Tabla VII) pues casi el 50% de los bebedores excesivos presentaron IgE frente a este alérgeno (34/74, 45.9%). De estos 34 sujetos, 15 (44.1%) presentaban, además, IgE positiva frente a uno o ambos de los marcadores de CCD pero en 19 sujetos (55.8%) la IgE a la fosfolipasa A2 fue positiva sin marcador de CCD positivo. En la Figura 9 se representa un diagrama de Venn con las relaciones de los resultados de IgE frente a estos 3 alérgenos (fosfolipasa A2 y los dos marcadores de CCD, MUXF y ascorbato-oxidasa).

La relevancia del resultado de IgE frente a la fosfolipasa A2 del veneno de la abeja se pone de manifiesto en que, incluso al considerar un punto de corte de IgE más exigente, como 3.5 kU/L, equivalente a lo que clásicamente se interpretaba como “clase 3 o superior”, hasta un 5.4% de los bebedores excesivos presentaron un resultado positivo en la determinación.



**Figura 9.** Diagrama de Venn que muestra la relación de la positividad específica de la IgE ( $\geq 0.1$  kU/L) con los marcadores CCD (ascorbato oxidasa y MUXF) y con la fosfolipasa-A2 del veneno de abeja en bebedores excesivos ( $>28$  unidades/semana equivalente a  $>280$  g de alcohol a la semana, n=74). Un total de 38 bebedores excesivos fueron negativos para los tres alérgenos representados.

**Tabla VII.** Prevalencia de pruebas positivas en las determinaciones de sIgE en función de la ingesta de alcohol

Consumo de alcohol				
Determinación de sIgE	<10 g alcohol por semana (n=73)	10-140 g alcohol por semana (n=76)	150-280 g alcohol por semana (n=47)	>280 g alcohol por semana (n=74)
<b>Marcadores de CCD</b>				
sIgE positiva <sup>a</sup> a MUXF	1 (1.4)	3 (3.9)	6 (12.8)*	10 (13.5)**
sIgE positiva <sup>a</sup> a ascorbato-oxidasa	2 (2.7)	2 (2.6)	5 (10.6)	16 (21.6)**
sIgE positiva <sup>a</sup> a cualquier CCD	2 (2.7)	3 (3.9)	7 (14.9)*	17 (23.0)**
<b>Fuentes alergénicas que contienen CCD</b>				
sIgE positiva <sup>a</sup> a fosfolipasa A2 (PLA2)	9 (12.3)	10 (13.2)	18 (38.3)***	34 (45.9)***
sIgE positiva <sup>a</sup> a látex	1 (1.4)	6 (7.9)	8 (17.0)**	15 (20.3)***
<b>Pruebas multialérgeno</b>				
sIgE positiva a Alatop©	2 (2.7)	9 (11.8)	9 (19.1)**	15 (20.3)**
sIgE positiva a Phadiatop©	8 (11.0)	12 (15.8)	12 (25.5)*	24 (32.4)**
sIgE positiva a cualquier prueba multialérgeno	8 (11.0)	14 (18.4)	12 (25.5)*	25 (33.8)**

Se presentan los datos como sus valores absolutos en cuanto a número de sujetos con resultado positivo y los porcentajes (entre paréntesis) respecto al número total de participantes en cada grupo.

(<sup>a</sup>)  $\geq 0.1$  kU/L.

sIgE, IgE específica. CCD, carbohidrato con reactividad cruzada. MUXF, Man3XylFucGlcNAc2.

(\*)  $P < 0.05$ ; (\*\*)  $P \leq 0.01$ ; (\*\*\*)  $P \leq 0.001$ ; con respecto a la categoría de referencia (bebedores de menos de 10 g de alcohol a la semana).

**Tabla VIII.** Correlación de las cifras de IgE total y específica (sIgE)

	sIgE a MUXF (kU/L)	sIgE a ascorbato-oxidasa (kU/L)	sIgE a fosfolipasa A2 (kU/L)	sIgE a látex (kU/L)
<b>Coefficiente de correlación con IgE total (kU/L)</b>	0.478	0.348	0.455	0.533
<b>Número</b>	270	270	270	270
<b>Valor de P</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**Tabla IX.** Análisis multivariable de los factores asociados a un resultado positivo en la determinación de sIgE

Variable	sIgE positiva a CCD <sup>a</sup>	sIgE positiva a prueba multialérgeno <sup>b</sup>	sIgE positiva a fosfolipasa A2 (PLA2) <sup>c</sup>	sIgE positiva a látex <sup>d</sup>
<b>Género (masculino)</b>	3.22 (0.62-16.6)	1.60 (0.69-3.69)	1.24 (0.53-2.89)	2.54 (0.63-10.2)
<b>Edad (años)</b>	0.97 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.01)	0.99 (0.96-1.02)	0.98 (0.94-1.01)
<b>Hábito tabáquico</b>	0.74 (0.23-2.31)	1.19 (0.48-2.93)	1.39 (0.57-3.35)	0.62 (0.17-2.17)
<b>Consumo de alcohol</b>				
<b>&lt; 10 g alcohol/semana (referencia)</b>	1	1	1	1
<b>10-140 g alcohol/semana</b>	1.33 (0.21-8.48)	1.74 (0.67-4.52)	1.04 (0.39-2.76)	5.6 (0.64-48.5)
<b>150-280 g alcohol/semana</b>	4.17 (0.73-23.9)	2.26 (0.76-6.73)	3.93 (1.39-11.0)*	10.2 (1.12-91.6)*
<b>&gt;280 g alcohol/semana</b>	5.94 (1.14-30.9)*	2.80 (1.01-7.79)*	4.71 (1.73-12.8)**	11.6 (1.34-99.7)*

**Análisis de regresión logística.** Todos los factores enumerados se forzaron a entrar en la ecuación. Los datos estaban disponibles para los 270 individuos. Los números son odds ratios con intervalos de confianza del 95% (entre paréntesis).

(a) sIgE positiva ( $\geq 0,1$  kU/L) a cualquiera de los marcadores de sensibilización al determinante de carbohidratos de reacción cruzada (CCD) (MUXF y/o ascorbato oxidasa).

(b) Resultado positivo de sIgE a cualquiera de las pruebas de multialérgeno (Phadiatop® o Alatop®).

(c) sIgE positiva al veneno de abeja fosfolipasa-A2 (PLA2)  $\geq 0.1$  kU/L.

(d) sIgE positiva al látex  $\geq 0,1$  kU/L.

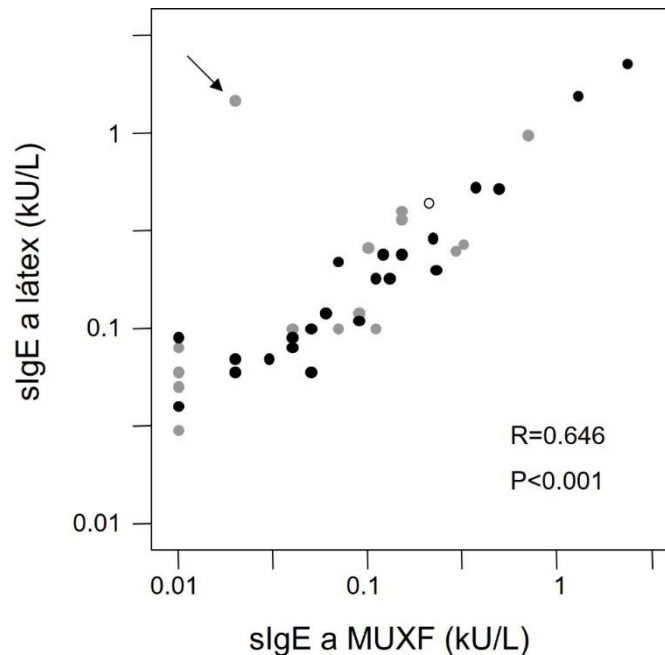
(\*)  $P < 0,05$  (\*\*)  $P < 0.01$

### 3. Estudios de inhibición para la fosfolipasa A2

El estudio de inhibición con la neoglucoproteína MUXF-BSA se aplicó a aquellas muestras de suero de sujetos bebedores excesivos con un resultado de sIgE frente a la fosfolipasa A2 superior a 0.35 kU/L (punto de corte tradicional para considerar una prueba positiva hasta que la técnica permitió detectar valores superiores a 0.1 kU/L). La preincubación con MUXF-BSA provocaba una inhibición mayor de la sIgE frente a fosfolipasa A2 en aquellos sujetos que presentaban una sIgE positiva tanto a fosfolipasa A2 como a MUXF (mediana, 61%; rango, 38%-87%; n=7) frente a los sujetos con sIgE positiva a fosfolipasa A2 pero negativa a MUXF (mediana, 0%; rango, 0%-35%; n=10;  $P < 0.001$ ).

#### 4. La positividad de IgE al látex de caucho natural en bebedores de alcohol se debe a la interferencia con los determinantes de carbohidratos de reacción cruzada

Los títulos de sIgE frente al látex fueron generalmente bajos y se correlacionaron con los niveles de sIgE frente a los dos marcadores de CCD: la ascorbato-oxidasa ( $r = 0.44$ ,  $P < 0,001$ ) y el MUXF (Figura 10). En el caso concreto del MUXF fue particularmente fuerte entre los bebedores excesivos ( $r = 0.80$ ,  $P < 0,001$ ).



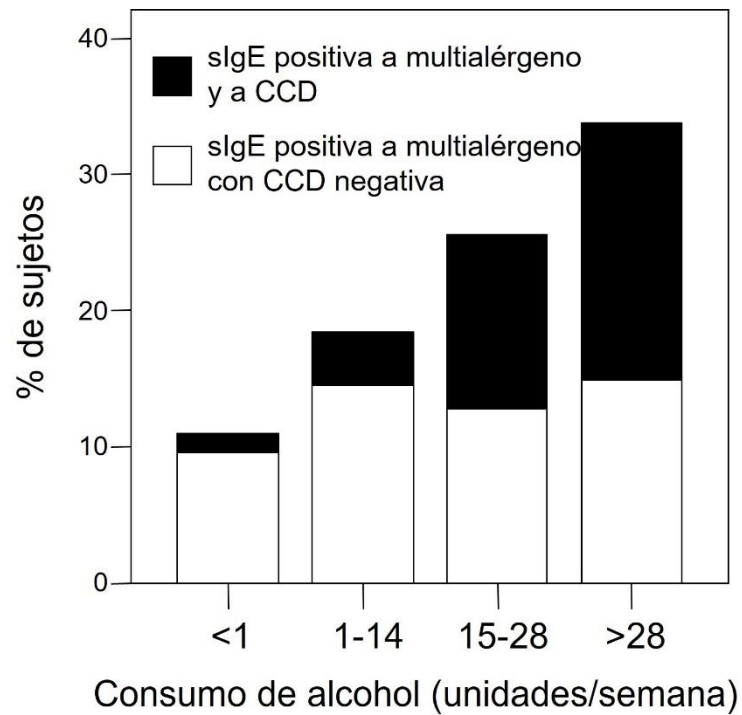
**Figura 10.** Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la sIgE a MUXF y la sIgE a látex. Los círculos en blanco indican abstemios / bebedores ocasionales (< 1 unidad / semana equivalente a <10 g de alcohol a la semana), los círculos grises indican bebedores ligeros a moderados (1-28 unidades / semana equivalente a entre 10 y 280 g de alcohol a la semana) y los círculos negros indican bebedores excesivos (>28 unidades / semana equivalente a >280 g de alcohol a la semana). Solo se representan los casos con sIgE específica detectable. Solo se observó un valor atípico verdadero (flecha). El coeficiente de correlación incluye todos los casos excepto el valor atípico. El coeficiente de correlación incluyendo el outlier es 0.651.

Entre los 30 individuos con niveles de sIgE positiva a látex ( $\geq 0,1$  kU/L), 24 (80.0%) fueron positivos para, al menos, un marcador CCD, y 26 (86.6%) fueron positivos para la fosfolipasa A2 del veneno de abeja.

Nueve individuos (3.3%) tenían niveles de sIgE a látex superiores a 0.35 kU/L (Tabla X). Ninguno de estos sujetos se podía considerar de riesgo por exposición ocupacional (profesión sanitaria) o por intervenciones quirúrgicas repetidas. De ellos, 8 eran bebedores habituales de alcohol.

La mayoría de los individuos con sIgE positiva a látex ( $\geq 0.1$  kU/L) (25 de 30, 83.3%) tuvieron al menos una prueba positiva de sIgE a una de las pruebas multialérgeno (Phadiatop® o Alatop®).

Por último, los nueve individuos con niveles de sIgE a látex mayor a 0.35 kU/L mostraron positividad tanto a Phadiatop® como a Alatop®. Los aumentos en la reactividad de sIgE a multialérgenos en bebedores moderados y excesivos se relacionaron con la positividad de CCD-sIgE (Figura 11).



**Figura 11.** Proporción de individuos con una prueba positiva de sIgE multialérgeno (Phadiatop® y/o Alatop®) en relación con el consumo de alcohol. La proporción de individuos con una prueba positiva de sIgE multialérgeno y sIgE negativa a los DCC (determinantes de carbohidratos de reacción cruzada; MUXF o ascorbato oxidasa) es similar en todas las categorías de consumo de alcohol (PNS). Sin embargo, la proporción de individuos con una prueba positiva de sIgE multialérgeno e IgE positiva a CCD tiende a aumentar a medida que aumenta el nivel de consumo de alcohol (P para la tendencia 0.001).

## 5. Estudios de inhibición para la sIgE a látex y medida de sIgE a alérgenos recombinantes de látex

En ocho individuos, el MUXF-BSA indujo una fuerte inhibición de la reactividad de la sIgE a látex (mediana 90%; rango 60-96%). La determinación de sIgE a alérgenos recombinantes de látex que no se encuentran glicosilados fue negativa o de título bajo. La excepción correspondió al único valor atípico en la Figura 10 (flecha), que mostró positividad de IgE a rHev b 8 y, por lo tanto, parecía sensibilizado a la proteína profilina.

Como control de la capacidad de inhibición de MUXF-BSA, se realizó un control en suero de 4 pacientes alérgicos verdaderos al látex, en los que el MUXF-BSA no indujo ninguna inhibición (datos no mostrados), confirmando el papel de la porción proteica del látex en estos pacientes y la interferencia del CCD en los sujetos del presente estudio. Los resultados del estudio de inhibición y de la determinación de sIgE frente a los recombinantes de látex se muestra en la Tabla X.

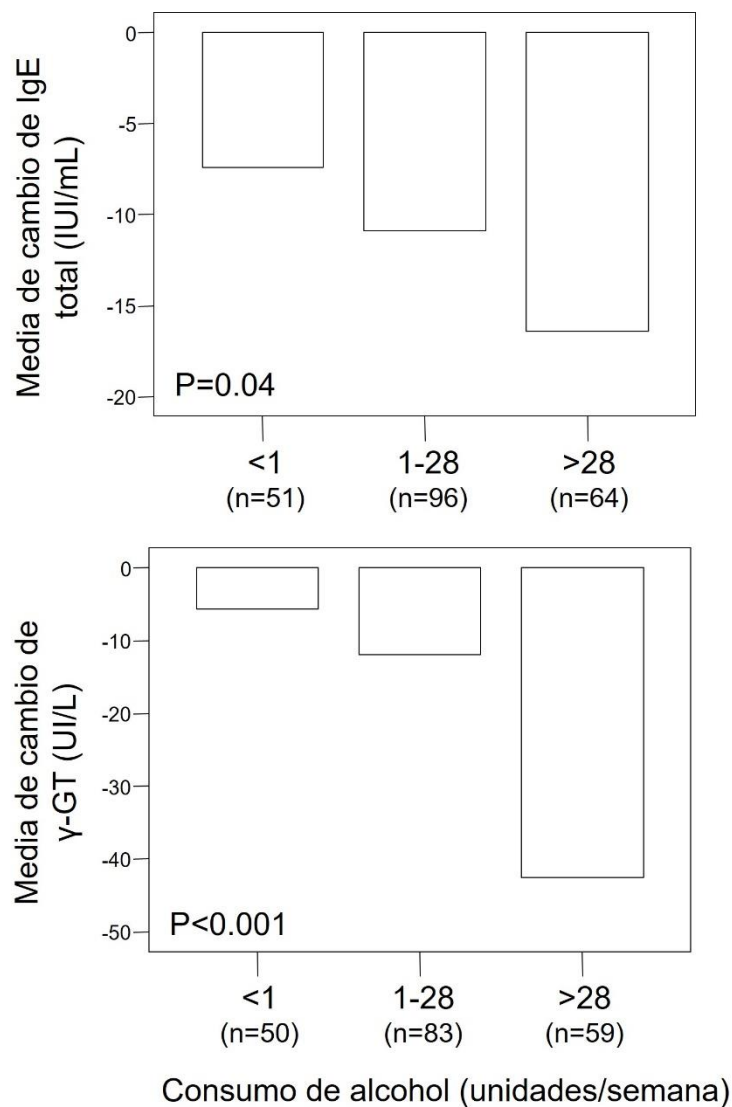
SN	G/E	Alcohol	sIgE en suero (kU/L)											sIgE a látex inhibido por MUXF-BSA (%)
			CCDs		Látex	Alérgenos recombinantes de látex (r)								
			MUXF	ASO		Hev b 1	Hev b 3	Hev b 5	Hev b 6.01	Hev b 6.02	Hev b 8	Hev b 9	Hev b 11	
1	M/62	280	<0.1	<0.1	1.47	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.01	<0.1	<0.1	0
2	M/46	350	2.34	3.90	2.28	<0.1	<0.1	<0.1	0.10	0.20	<0.1	0.11	0.14	96
3	M/37	490	0.37	1.37	0.53	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	96
4	F/65	0	0.21	0.66	0.44	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	81
5	M/48	280	0.15	<0.1	0.40	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	60
6	M/59	280	0.70	2.62	0.98	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	93
7	M/71	140	0.15	<0.1	0.36	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.15	<0.1	<0.1	72
8	M/50	700	0.49	0.91	0.52	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	87
9	M/57	350	1.29	4.18	1.56	<0.1	<0.1	<0.1	0.10	<0.1	<0.1	0.11	0.14	96

**Tabla X**

SN (Sujeto número); MUXF, el N-glicano de la bromelina; ASO: ascorbato-oxidasa; Hev b: alérgenos obtenidos por tecnología recombinante del látex (*Hevea brasiliensis*); CCD: determinante de carbohidratos de reacción cruzada. Las cifras de inhibición indican el porcentaje máximo de inhibición obtenido con la neo glicoproteína inhibidora, un conjugado de MUXF acoplado a la albúmina sérica bovina (MUXF-BSA). Los porcentajes de inhibición se han aproximado al número entero más cercano.

## 6. Cambio de las concentraciones de IgE sérica total tras 14 días de abstinencia de consumo de alcohol

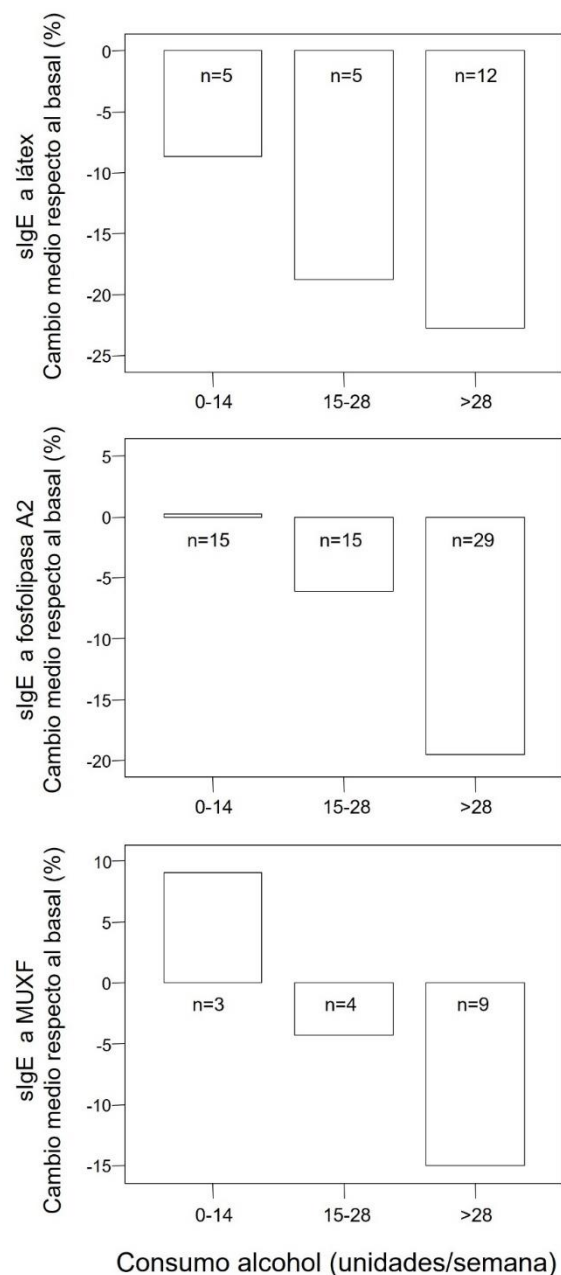
Los niveles de IgE sérica total tendieron a disminuir tras 14 días de abstinencia de consumo de alcohol y el descenso fue en paralelo con el consumo de alcohol comunicado por los participantes en la entrevista inicial de modo que, a mayor ingesta de alcohol reportada inicialmente, mayor descenso en el nivel de IgE sérica total objetivado tras el período de abstinencia. Este descenso de la IgE sérica total fue significativo tanto en los bebedores excesivos como en los bebedores ligeros y moderados ( $P < 0.001$  en ambos casos; test de Wilcoxon tes). Se observó que los niveles  $\gamma$ -glutamil transferasa descendieron de forma paralela al descenso de la IgE sérica y proporcional a la ingesta de alcohol referida en la visita inicial (Figura 12).



**Figura 12.** Mediana de cambio en los niveles de IgE sérica total y  $\gamma$ -GT tras 14 días de abstinencia de consumo de alcohol en cada grupo. Valor de P se obtuvo tras comparar los 3 grupos en un test de tendencia (Jonkheere-Terpstra).

## 7. Los niveles séricos de sIgE al látex disminuyen tras 14 días de abstinencia de alcohol, paralelamente a la IgE específica a los determinantes de CCD y a la fosfolipasa-A2.

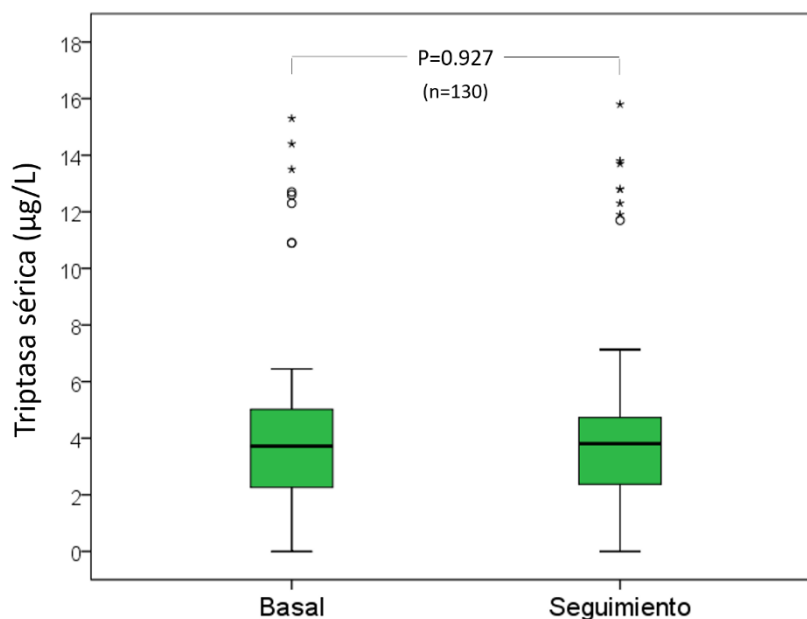
En los casos con sIgE basal positiva al látex ( $\geq 0.1$  kU/L), las concentraciones de sIgE tendieron a disminuir después de 14 días en la institución con abstinencia alcohólica (Figura 13). Las reducciones medias en de la sIgE al látex tendieron a correlacionarse con el consumo inicial de alcohol. La reducción de sIgE a látex fue estadísticamente significativa en el grupo de bebedores excesivos ( $P=0.01$ ). Del mismo modo, los niveles de sIgE frente a MUXF y frente a la fosfolipasa A2 del veneno de abeja (PLA2-sIgE) tendieron a disminuir después de la abstinencia de alcohol en bebedores excesivos ( $P = 0.06$  y  $P < 0.001$ , respectivamente).



**Figura 13.** Cambios relativos en sIgE a látex, fosfolipasa-A2 y MUXF en los sujetos con sIgE positiva en situación basal tras 14 días de abstinencia de consumo de alcohol. Los bebedores de menos de 14 unidades a la semana y los no bebedores se presentan en la misma categoría. Los cambios en los bebedores excesivos (<28 unidades a la semana) son significativos para látex ( $P=0.01$ ) y fosfolipasa A2 ( $P<0.001$ ) y tienden a ser significativos para MUXF ( $P=0.06$ ).

## 8. Los niveles de triptasa sérica no se modifican al suspender el consumo de alcohol

Al contrario de lo que se pudo observar en relación a la IgE, los valores de triptasa en suero no experimentaron ningún cambio durante la estancia en el establecimiento termal (Figura 14).



**Figura 14.** Niveles de triptasa en situación basal y tras 14 días de estancia en la estación termal.

## 9. Efecto de la estación termal sobre marcadores metabólicos básicos

Tras 14 días de estancia en la estación termal, se observaron cambios significativos en algunos de los parámetros relacionados con la situación metabólica de los participantes. Concretamente, y como se puede observar en la Tabla V, mejorías significativas en parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular de los sujetos como las cifras de la tensión arterial, el peso y el perímetro abdominal o, incluso, las cifras en suero de triglicéridos y colesterol, confirmando el beneficio en la salud que se consigue con estas medidas en Portugal.

**Tabla V.** Modificación de los parámetros metabólicos en los participantes del estudio tras 14 días de estancia en la estación termal.

Parámetro	N	Inicial media (DE)	Final media (DE)	Valor de P
<b>Peso (kg)</b>	151	78.9 (14.5)	77.8 (13.8)	<0.001
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	121	97.9 (11.7)	96.3 (11.0)	<0.001
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	152	127 (19)	122 (16)	<0.001
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	152	73 (10)	71 (9)	0.001
<b>Triglicéridos en suero (mg/dL)</b>	197	121 (82)	97 (65)	<0.001
<b>Colesterol total en suero (mg/dL)</b>	197	196 (43)	168 (38)	<0.001

Se presentan los parámetros en el número de pacientes (N) para el que estaba disponible en los dos momentos (inicial, al ingreso en la estación termal y final, a los 14 días de estancia) como valores medios y DE (desviación estándar).



## DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

### 1. Conclusiones comentadas

En sujetos adultos, utilizando como población de estudio los que acuden a terapia en una estación termal:

**1.1. Se confirma que el consumo de alcohol, incluso en niveles no excesivos, se asocia a elevación de la IgE sérica total.**

**1.2. El cese en el consumo de alcohol se acompaña de una disminución a corto plazo de un descenso de la IgE sérica total lo que sugiere causalidad de la asociación.**

De los resultados de este estudio se confirma un aumento significativo en los niveles de IgE total en los sujetos que beben alcohol de forma regular. Esta relación de la ingesta de alcohol y la elevación de esta inmunoglobulina ya había sido comunicada previamente [Hallgren,1983; Vidal,1994; González-Quintela,1995; González-Quintela,1999; Domínguez-Santalla,2001; Vidal,2001; González-Quintela,2002; González-Quintela,2003; Linneberg,2003; Campos,2006] pero nunca se había publicado en una población portuguesa. Esta elevación cursa en paralelo con la elevación de la  $\gamma$ -glutamyl transferasa, parámetro asociado al daño hepático inducido por el alcohol. Se observa una relación directa entre la cantidad de alcohol ingerida y la elevación de la IgE de forma que, si bien con cantidades moderadas de alcohol (inferiores a 280 g a la semana lo que equivale a 28 unidades de bebida) los niveles de IgE son más altos que en los sujetos que no beben alcohol, el cambio es más manifiesto con los bebedores excesivos. El efecto inmunomodulador del alcohol en la síntesis de IgE parece rápido y puede guardar relación con la vida corta de esta inmunoglobulina pues, tan solo 14 días después de un período de abstinencia, los niveles de IgE disminuyen significativamente. Una vez más, este descenso va paralelo al descenso en la  $\gamma$ -glutamyl transferasa y es más marcado cuanto mayor es la ingesta reconocida por los participantes en el momento del ingreso en la estación termal. El hecho de que el estudio se haya realizado en un espacio controlado como es la estación termal aporta un valor a los resultados obtenidos pues se trata de un ingreso que los participantes realizan voluntariamente con la finalidad de mejorar su estado de salud. De la misma forma, también, voluntariamente deciden dejar de beber alcohol durante la estancia y este hecho se controla durante la misma. Un estudio previo realizado entre pacientes ingresados en el hospital durante un corto período de tiempo, ya sugería esta tendencia pero la situación no es comparable desde el momento en que en la población hospitalizada se producía un estado de privación alcohólica [Hallfren,1983; González-Quintela,2009] que no es 100% trasladable al ámbito en el que se realizó el presente estudio realizado entre bebedores de una población general.

Teniendo en cuenta los criterios clásicos de causalidad [Bradford-Hill,1965], este estudio viene a apoyar la relación entre la ingesta de alcohol y la elevación de la IgE total ya sugerida por estudios en experimentación animal [Heinz,2007;Alonso,2012], la fuerza de la asociación, el efecto dosis-respuesta (a mayor dosis, mayor efecto), la independencia de los posibles factores de confusión entre los que se encontrarían la edad, el género y el consumo de tabaco [González-Quintela,2004], y la tendencia a una normalización cuando desaparece el agente supuestamente causal.

Varios estudios han demostrado que el alcohol ejerce un efecto sobre el sistema inmune, facilitando una respuesta de citocinas de tipo 2 [González-Quintela,1999; Alonso,2012] que, a su vez, favorecen la síntesis de IgE. Esto le confiere plausibilidad biológica al hallazgo de elevación de la IgE tras la ingesta de alcohol. Una posible explicación a este fenómeno es la que se indica en la Introducción de la presente tesis donde se postula un aumento de la absorción intestinal como un posible mecanismo que facilite el paso de ciertas moléculas como las endotoxinas a la circulación sistémica desde el tubo digestivo del sujeto que bebe en exceso [Campos,2006].

Sea cual sea el mecanismo último implicado, es un hecho comprobado que la ingesta de alcohol provoca un aumento en los niveles de IgE total. Si la determinación de IgE total se va a utilizar como arma diagnóstica, parece imprescindible valorar la ingesta de alcohol como posible agente etiológico implicado en una posible elevación.

Si bien los valores de IgE total no suelen ser analizados de una manera aislada en las consultas especializadas de alergología, sí es cierto que se valoran las cifras de IgE total en relación con las cifras de IgE específica [Pascal,2021] y su cociente puede verse afectado por la interferencia del alcohol. Así, los valores de IgE específica frente a fuentes alérgicas completas se valoran en función de la IgE sérica total y la presencia de una IgE total elevada puede provocar un error de interpretación sobre el porcentaje de esa IgE que va dirigida frente a una fuente alérgica concreta, si ésta no se viese afectada por el efecto del alcohol (lo que se comentará más adelante) [Pascal,2021]. Por ejemplo, ante un paciente con una sIgE frente a un ácaro del polvo doméstico con una IgE total muy elevada por el efecto del alcohol, se podría interpretar como un paciente atópico en el que la sensibilización al ácaro no es proporcionalmente importante al presentar cifras de IgE total “falsamente” elevadas por el efecto del alcohol.

### **1.3. El consumo de alcohol se asocia de sIgE frente a epítomos glicosilados.**

La existencia de sIgE frente a epítomos glicosilados es un hecho reconocido desde hace años y el problema diagnóstico que ello implica ha sido fuente de varias publicaciones. En un intento de tratar de minimizar el efecto de la presencia de estos CCD en las determinaciones de sIgE se han desarrollado diferentes métodos desde el empleo de moléculas recombinantes no glicosiladas a plataformas que incorporan mecanismos de inhibición de los mismos. El objetivo final es el de poder demostrar que la sIgE que se detecta se encuentra dirigida frente a la porción proteica de la molécula y que, por tanto,

es potencialmente capaz de inducir el desencadenamiento de la reacción alérgica y síntomas. El hecho de que el consumo de alcohol, ciertamente frecuente en la población general, pueda provocar resultados positivos en estas determinaciones es relevante por la confusión diagnóstica que conlleva, especialmente si se usan plataformas multialérgeno como método de cribado (ver más adelante). Parece obvio que recoger el consumo de alcohol en la evaluación de una posible sensibilización alérgica debería ser de obligado cumplimiento.

Resulta intrigante pensar en el posible mecanismo que está detrás de este efecto del alcohol sobre la sIgE frente a estos epítomos glicosilados. El hecho de que se mantenga el efecto tras ajustar por otras posibles variables de confusión como puede ser la edad (la IgE suele estar más elevada en edades jóvenes), el género (clásicamente se admite que los valores de IgE son más elevados en los niños que en las niñas) o por el consumo de tabaco que, en muchas ocasiones, acompaña al consumo de alcohol, hace pensar que es el alcohol, en sí mismo, el responsable. El descenso o negativización de los resultados de esta sIgE tras un período de 14 días sin beber alcohol apoya la relación de causalidad. Hipotéticamente, la presencia de sIgE frente a los CCD en los bebedores, especialmente moderados y excesivos, podría ser la expresión de un aumento de la absorción de estos epítomos por una mayor permeabilidad en la mucosa intestinal o, incluso, respiratoria. Se sabe que el alcohol interfiere en el metabolismo de las moléculas glicosiladas que estarían, entonces, disponibles para su paso a la circulación sistémica. La desialización [Arndt,2001] y la defucosilación [Mann,1994] son comunes en la ingesta excesiva de alcohol y se utiliza en la práctica clínica como medida de control del consumo de alcohol como ocurre con la determinación de la transferrina [Arndt,2001] deficiente en carbohidratos o los cambios en la haptoglobina [Mann,1994].

En el presente estudio se han utilizado dos marcadores diferentes de CCD, MUXF y ascorbato-oxidasa, y la determinación de sIgE se realizó por medio de dos plataformas diferentes, en fase sólida y líquida, respectivamente. Ambos epítomos, especialmente MUXF, son los más utilizados para investigar el efecto de los CCD en las determinaciones de sIgE frente a fuentes alérgicas glicosiladas. MUXF, derivado de la bromelina, está ampliamente distribuido en la naturaleza pero no es el único glicano que se podría reconocer. El hecho de que el efecto del alcohol se haya podido demostrar, también, frente a la ascorbato-oxidasa, de tipo MMXF, no había sido publicado hasta ahora.

**1.4. El consumo de alcohol se acompaña de la presencia de sIgE frente a fuentes alérgicas glicosiladas como el látex y la fosfolipasa A2 del veneno de *Apis mellifera*.**

**1.5. El consumo de alcohol se asocia a pruebas positivas multialérgeno en relación con la reactividad a alérgenos glicosilados contenidos en las mezclas de reactivos.**

frente a fuentes alergénicas completas que los contienen. Las fuentes alergénicas seleccionadas en la presente tesis doctoral y las plataformas multialérgeno son un ejemplo de las implicaciones en la práctica clínica diaria que esta interferencia puede provocar con claros errores de interpretación.

### **Fosfolipasa A2 del veneno de *Apis mellifera***

La fosfolipasa A2 del veneno de *Apis mellifera* (Api m 1) es un ejemplo de alérgeno glicosilado en el que la precisión diagnóstica es fundamental para determinar una medida terapéutica concreta como es la inmunoterapia con el veneno de este himenóptero que, en caso de estar indicada, se mantendría durante 3 a 5 años con el coste social y económico que ello implica. Esta fosfolipasa A2 está disponible comercialmente para su determinación en varias plataformas. En un principio, la molécula se obtenía de su fuente natural, el propio veneno de *Apis mellifera* pero, debido a los falsos positivos que se obtenían con estas determinaciones, el laboratorio ha cambiado la forma de obtener la molécula y es una molécula recombinante no glicosilada. En el momento de realizar este estudio la molécula estaba glicosilada. Algunos autores habían propuesto en uso de pruebas adicionales como la prueba de activación de basófilos para aclarar la verdadera implicación de la sIgE en el desarrollo de síntomas, pensando en el hecho de que los CCD no serían capaces de desencadenarlos al no interactuar simultáneamente con dos moléculas de IgE [Eberlein,2012]. Sin embargo, una vez más, el consumo de alcohol podría interferir en estas pruebas de activación de basófilos como así se ha demostrado por nuestro grupo [González-Quintela,2011]. Parece que, para el caso de los bebedores excesivos, la prueba de activación de basófilos no sería una solución al problema. Los pacientes bebedores excesivos pueden, además, presentar patología relacionada con el consumo crónico de alcohol como el caso de miocardiopatía dilatada en el que la propia patología cardíaca genera confusión en la interpretación de un episodio de mareo e incluso pérdida de conocimiento tras la picadura de un himenóptero. Se trata de dos pacientes con una clínica que fue interpretado como anafilaxia con una prueba de sIgE positiva frente a los venenos de los himenópteros y los CCD y en los que el estudio de inhibición demostró la negativización de la sIgE frente al veneno [Valcarcel,2012]. Los resultados obtenidos en el presente estudio, sobre una población general que acude a una estación termal son acordes con esta línea y demuestran la interferencia del consumo de alcohol y el efecto del ensayo de inhibición con CCD que confirma que la positividad obtenida es secundaria a la sIgE frente al CCD.

En este estudio, casi todos los bebedores de alcohol que mostraron sIgE frente a los CCD también mostraron sIgE frente a la fosfolipasa A2 del veneno de *Apis mellifera* salvo en algún bebedor que presentó sIgE frente al veneno con sIgE negativa frente a los CCD. La reactividad de la sIgE frente a la fosfolipasa A2 se inhibió con CCD en aquellos con sIgE positiva a CCD pero no en los segundos lo que podría interpretarse como una

sensibilización verdadera a la fosfolipasa A2. Desafortunadamente, no se registró el antecedente de picaduras previas de himenópteros y no hay datos que permitan saber si esa sensibilización no mediada por CCD podría ser consecuencia del antecedente de contacto con los himenópteros. No hay evidencia de que los bebedores de alcohol sean picados con más frecuencia que en la población que no consume alcohol pero si sería plausible pensar en la posibilidad de que el consumo de alcohol sí favorezca la aparición de sIgE frente a los componentes proteicos del veneno y sería más eficiente en producir sIgE que en sujetos que no beben. Se ha llegado a sugerir que algunos alérgenos del veneno de los himenópteros podrían ser reconocibles en vinos jóvenes [Armentia,2007]. Las glicoproteínas son constituyentes normales del jugo de uva y los vinos, incluidos los del área de estudio [Yokotsuta,1997; González-Quintela,2011], y la proporción de azúcares en las glicoproteínas es mayor en los vinos jóvenes. Los bebedores tanto de esta población portuguesa como de la población española publicada anteriormente [González-Quintela,2004] son consumidores uniformemente de vino, y el consumo de vinos jóvenes caseros es muy común en ambas regiones.

### Látex

Algo similar puede decirse en relación al látex. La alergia al látex reviste especial importancia pues requiere la toma de decisiones relevantes y costosas por lo que realizar un diagnóstico preciso es especialmente importante [Cabañes,2012]. De los más de 240 polipéptidos presentes en el látex, 13 se consideran alérgicos [Blanco,1994; Saxon,2000; Blanco,2003; Cabañes,2012] y la mayoría de ellos son glicosilados [Cabañes,2012]. La prevalencia global de sIgE al látex  $>0.35$  kU/L observada en esta población sin riesgo (3.3%) está en el rango de las observadas en las encuestas de donantes de sangre [Senna,1999; Saxon,2002; Grzybowski,2002; Dudek,2005].

El estudio realizado con látex fue más profundo al disponer de un elevado número de alérgenos recombinantes no glicosilados lo que permitió comparar los resultados frente a la fuente alérgica total, glicosilada, con los resultados frente a las moléculas recombinantes no glicosiladas. Ningún sujeto refería problemas clínicos con el látex y, sin embargo, hasta 9 pacientes presentaron una sIgE positiva. El estudio de inhibición demostró la interferencia del CCD en todos excepto un paciente. Al realizar la determinación de sIgE frente a los recombinantes del látex todos los pacientes presentaron resultados negativos, a excepción del paciente alérgico “verdadero” que tuvo una prueba positiva frente a la profilina del látex, sensibilización que podría proceder de cualquier otra fuente vegetal inhalada como un polen. El hecho de que la inhibición con CCD en este caso fue negativa y la positividad frente a Hev b 8, profilina del látex, permite confirmar la coherencia de resultados y valorar positivamente la técnica de inhibición.

Los resultados obtenidos frente al látex son similares a los obtenidos en un estudio similar frente al cacahuete realizado por nuestro grupo. Se trató, en ese caso, de una

población de bebedores excesivos en los que hasta un 34% presentaron sIgE positiva frente a cacahuete como fuente alergénica completa. En este caso, el estudio practicado había sido similar al del presente estudio con inhibiciones del ImmunoCAP y determinación de alérgenos recombinantes no glicosilados negativas [Vidal,2009].

### Pruebas multialérgeno

Por último, y en relación con las pruebas multialérgeno, son varios los estudios que han analizado la utilidad del Phadiatop® [Gustafsson&Danielsson,1988; Zimmerman&Forsyth,1988; Matricardi,1989; Matricardi,1990; Dekker,1990; Eriksson,1990; Cantani,1990; Wever,1990; Salkie,1991; Köhl&Debelic,1991; Matricardi,1994; Bujia&Rasp,1995; Lilja,1995; Paganelli,1998; Williams,2001; Vidal,2005] y del Alatop®[Nogueira,1997] como método de cribado y utilizando como referencia los resultados de una batería de pruebas cutáneas adaptadas en cada caso a la zona del estudio. En todos los casos, las pruebas multialérgeno presentan unos resultados satisfactorios en su sensibilidad y especificidad que varían un poco según la población objeto de estudio. El estudio realizado por nuestro grupo en el año 2005 fue el primero sobre una población general [Vidal,2005] si bien Matricardi había realizado su análisis sobre una población no seleccionada de estudiantes militares en Italia, incluyendo, por tanto, una población de varones jóvenes en donde no se cuantificaba la ingesta de alcohol [Matricardi,1994]. En el presente estudio se demuestra la interferencia del consumo de alcohol en las pruebas multialérgeno y parece que esta interferencia es mayor para el Phadiatop® que para el Alatop® pero, en cualquiera de ellos dos casos, guarda una relación con la cantidad de alcohol que los sujetos refieren. A mayor ingesta de alcohol, mayor es el porcentaje de resultados positivos obtenidos con ambas pruebas y, a su vez, relacionado con la sIgE frente a los CCD. Relacionando los resultados multialérgeno con los obtenidos en la sIgE frente al látex, el 83.3% de los sujetos con sIgE positiva a látex tuvieron una prueba multialérgeno positiva y la cifra se eleva al 100% cuando se consideran los nueve pacientes con una sIgE a látex por encima de 0.35 kU/L. Todos los resultados orientan a que los resultados obtenidos son una consecuencia de la interferencia de los CCD que contienen las fuentes alergénicas incluidas en las plataformas multialérgeno producida por el consumo de alcohol.

#### **1.6. El cese en el consumo de alcohol se acompaña de una disminución a corto plazo de un descenso de la sIgE frente a epítomos glicosilados y fuentes alergénicas glicosiladas, lo cual, de nuevo, sugiere causalidad de la asociación.**

Un resultado no publicado previamente en población general es el cambio que se experimenta en la detección de la sIgE frente a los epítomos glicosilados y las fuentes alergénicas estudiadas tras un período de 14 días de abstinencia de consumo de alcohol.

Como ya se ha comentado en el apartado referente a la IgE total, estudios realizados en bebedores excesivos que ingresan en el hospital por cualquier motivo y desarrollan un síndrome de abstinencia, ya demostraban un descenso en los niveles de esta inmunoglobulina. El hallazgo del cambio en la detección de sIgE es novedoso. En este contexto, es importante volver a remarcar la corta vida media de la IgE circulante en comparación con la IgE que se encuentra unida a sus receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos que puede permanecer durante más tiempo. La presencia de sIgE unida a las células efectoras se mide por otros métodos como puede ser la realización de las pruebas intraepidérmicas, no realizadas en el presente estudio, pero que ya en estudios previos se había visto que apenas se veían interferidas por la ingesta de alcohol. En los dos pacientes publicados alérgicos al veneno de *Apis mellifera* con miocardiopatía dilatada, el estudio de sIgE se había negativizado tras la abstinencia de alcohol pero, en ese caso, podría también estar influenciado por la inmunoterapia a la que se habían sometido ambos pacientes. Los estudios de inhibición con CCD en el suero de estos pacientes; sin embargo, no dejaba lugar a duda sobre la interferencia de estos epítomos glicosilados en la determinación de la IgE tanto frente a la fuente alérgica total como frente a la fosfolipasa A2. La disponibilidad actual de componentes moleculares recombinantes del veneno de los himenópteros que no se encuentran glicosilados permite obviar esta interferencia y resulta de gran ayuda en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

Similar situación es la del látex pero, en este caso, la disponibilidad de moléculas recombinantes en el momento de la realización del estudio junto a las técnicas de inhibición permitió minimizar la interferencia. No obstante, resulta novedoso el efecto que la suspensión del consumo de alcohol provoca en las determinaciones con una negativización cuando se emplea la fuente completa que está glicosilada.

Teniendo en cuenta que los hábitos en el consumo de alcohol pueden ser distintos en los distintos sujetos, sería interesante conocer durante cuánto tiempo es necesario consumir alcohol para que las pruebas de detección de sIgE se vuelvan positivas. En el presente estudio parece claro que dejar de consumir durante 14 días puede marcar una diferencia en obtener un resultado positivo o negativo frente a estas fuentes alérgicas o, incluso, las pruebas multialérgico. No sabemos si con un período de tiempo inferior sería suficiente para que esta negativización se produjese.

De todo lo comentado parece clara la necesidad de indagar en la ingesta de alcohol en los sujetos cuando se analiza la sensibilización alérgica y no solo en términos absolutos, también, en secuencia temporal, en qué momento se produjo la ingesta de alcohol o si se ha suspendido recientemente la misma.

## 2. Fortalezas y limitaciones del estudio

### Limitaciones del estudio

Las limitaciones de todo estudio pueden referirse a su validez interna (sesgos de confusión, de selección, de medición-clasificación o de especificación) o a su validez externa (*generalizabilidad* de los resultados).

### Problemas de confusión

El fenómeno de la confusión (distorsión de la asociación causal entre una variable de exposición y un efecto por una tercera variable que se asocia con la exposición y, causalmente, con el efecto) es una constante en los estudios observacionales y puede considerarse un sesgo cuando se investiga causalidad, como es el caso de los trabajos presentados. El fenómeno de la confusión puede controlarse en el análisis si se han recogido las variables necesarias. El consumo de alcohol, principal variable de exposición en estos estudios, se presta al fenómeno de confusión porque se asocia con variables que, a su vez, se asocian con diferentes concentraciones de IgE, como el sexo, la edad o el consumo de tabaco. Para controlar el fenómeno de confusión en estos trabajos se han aplicado modelos multivariantes. La investigación de causalidad está especialmente limitada en los estudios transversales, por su ambigüedad temporal. El presente estudio, además del estudio transversal, contiene el análisis de una cohorte longitudinal que ayuda a la investigación de causalidad al permitir observar los efectos del cese del consumo de alcohol en las variables principales de efecto.

### Sesgos de selección

El estudio se ha realizado en una población seleccionada, como es la que acude a un balneario terapéutico, lo cual no implica necesariamente que exista un sesgo de selección pues, de entrada, no es esperable que esos sujetos respondan de forma distinta al consumo de alcohol que los sujetos de otros ámbitos. La estrategia de elección de esta población de estudio fue oportunista, por su accesibilidad, por la elevada tasa de exposición de los sujetos (consumo de alcohol, motivo de consulta frecuente [hepatopatía] en el balneario) y por la posibilidad de estudio longitudinal a corto plazo tras cesar el consumo de alcohol. De todas maneras, la validez de una muestra así seleccionada siempre será menor que la de una población seleccionada aleatoriamente.

### Sesgos de medición (clasificación)

Las variables de efecto (IgE sérica total e IgE específica en sus diferentes formas) fueron determinadas con técnicas comerciales estándar, adecuadamente validadas y con controles de calidad, por lo que es poco probable que en este aspecto hayan existido problemas de medición o clasificación. No ocurre lo mismo en el caso de la variable principal de exposición (consumo de alcohol), cuya medición es extremadamente difícil. Para ello, se ha recurrido al sistema de las unidades de bebida estándar, convertibles gramos de alcohol consumidos, que ha sido validado en nuestro entorno [Gual,1999]. Aunque es la herramienta de medición más comúnmente

utilizada, resulta obvio que no es un sistema perfecto de medición. En todo caso, el posible sesgo de medición sería no diferencial (es decir, no es esperable que la medición del consumo de alcohol se encuentre más alterada en los sujetos con el efecto que sin el efecto), lo cual haría que los hallazgos tendiesen hacia el nulo (sesgo garantista o protector). De esta manera, el hecho de que, a pesar de este posible problema de medición, se observen claras diferencias entre bebedores excesivos y no bebedores refuerza los hallazgos.

### Sesgos de especificación

Suelen denominarse de esta manera a los errores sistemáticos por el uso de herramientas estadísticas inadecuadas. La estadística del presente estudio ha sido simple y poco expuesta a este tipo de problemas. Se ha preferido el uso de pruebas no paramétricas por la distribución no-normal de la mayoría de variables numéricas y porque, también, es más conservadora o garantista, en el sentido de que tiene menor poder para mostrar diferencias *significativas* que la estadística paramétrica. En los modelos multivariantes, especialmente expuestos a este tipo de sesgos, se comprobó detenidamente el cumplimiento de los requerimientos de los modelos.

### Limitaciones a la validez externa

Como se ha comentado más arriba, la población de estudio (personas que acuden voluntariamente a un balneario terapéutico en Portugal) es altamente seleccionada. Sin embargo, como también se ha comentado, ello no le resta, probablemente, *generalizabilidad* a las conclusiones, en el sentido que los mismos hallazgos serían esperables en poblaciones de bebedores excesivos de entornos diferentes al del estudio.

### Fortalezas del estudio

La principal fortaleza del estudio es su carácter longitudinal, que permite observar el efecto del cese de consumo de alcohol, aunque sea a corto plazo. La corta vida media de la IgE le da valor a esta estrategia. Por razones obvias, no son posibles los estudios experimentales en humanos (sí en animales) en los que la variable de exposición sea el consumo de alcohol. Una posible estrategia alternativa es observar los efectos del cese de la exposición. En esta estrategia, el entorno controlado del medio en el que se realizó (estancia en un balneario) puede considerarse otra fortaleza del estudio.

## 3. Perspectivas futuras

Como ya se ha comentado en otras secciones y, a la vista de los resultados obtenidos, resulta evidente la necesidad de realizar estudios, posiblemente experimentales en animales, que permitan dilucidar la fisiopatología que subyace tras este efecto del alcohol sobre la elevación de la IgE total y, particularmente, sobre la presencia de sIgE frente a fuentes alérgicas glicosiladas.

En la perspectiva clínica, estos resultados ponen de manifiesto la importancia de evaluar, además de las tradicionales causas de elevación de la IgE, la ingesta de alcohol de los potenciales pacientes que acuden para estudio.

Por último, y teniendo en cuenta la posibilidad actual de contar con fármacos anti-IgE como es el omalizumab, resultaría interesante poder comprobar si este fármaco biológico podría tener algún papel en la modulación de la enfermedad hepática u otras inducidas por el alcohol.

## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

En sujetos adultos, utilizando como población de estudio los que acuden a terapia en una estación termal:

1. Se confirma que el consumo de alcohol, incluso en niveles no excesivos, se asocia a elevación de la IgE sérica total.
2. El cese en el consumo de alcohol se acompaña de una disminución a corto plazo de un descenso de la IgE sérica total lo que sugiere causalidad de la asociación.
3. El consumo de alcohol se asocia de sIgE frente a epítomos glicosilados.
4. El consumo de alcohol se acompaña de la presencia de sIgE frente a fuentes alergénicas glicosiladas como el látex y la fosfolipasa A2 del veneno de *Apis mellifera*.
5. El consumo de alcohol se asocia a pruebas positivas multialérgeno en relación con la reactividad a alérgenos glicosilados contenidos en las mezclas de reactivos.
6. El cese en el consumo de alcohol se acompaña de una disminución a corto plazo de un descenso de la sIgE frente a epítomos glicosilados y fuentes alergénicas glicosiladas, lo cual, de nuevo, sugiere causalidad de la asociación.
7. Como resultado de un objetivo secundario, se confirma un efecto beneficioso a corto plazo en parámetros metabólicos básicos, como el peso corporal, el perímetro abdominal, la presión arterial y los niveles de lípidos plasmáticos.



## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

**Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG.** Immunoglobulin E antibodies that cross-react with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* **1981**;68:356-64.

**Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R.** Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* **2001**;56:478-90.

**Akdis CA, Blaser K, Akdis M.** Genes of tolerance. *Allergy* **2004**;59:897-913.

**Alonso M, Gomez-Rial J, Gude F, Vidal C, Gonzalez-Quintela A.** Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2012**;25:645-55.

**Altmann F.** The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* **2007**;142:99-115.

**Andrade MC, Menezes JS, Cassali GD, Martins-Filho OA, Cara DC, Faria AMC.** Alcohol-induced gastritis prevents oral tolerance induction in mice. *Clin Exp Allergy* **2006**;146:312-22.

**Armentia A, Pineda F, Fernández S.** Wine-induced anaphylaxis and sensitization to hymenoptera venom. *N Engl J Med* **2007**;357:719-20.

**Arndt T.** Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* **2001**;47:13-27.

**Assing K, Bodtger U, Linneberg A, Malling HJ, Poulsen LK.** Association between alcohol consumption and skin prick test reactivity to aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2007**;98:70-4.

**Babor TF, Higgins-Biddle JC.** Alcohol screening and brief intervention: dissemination strategies for medical practice and public health. *Addiction* **2000**;95:677-86.

**Balsa C, Vital C, Urbano C.** IV Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral (2016/17) – Inquérito Nacional de Saúde. SICAD, Ministério da Saúde Lisboa, **2019**.

**Barnetson RSC, Rogers M.** Childhood atopic eczema. *BMJ* **2002**;324:1376–9.

**Barata AJ.** Roteiro das Termas de Portugal. Lisboa: Editorial Caminho, **1999**.

**Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B.** Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* **1981**;68:106-11.

**Bastos C.** Das Termas aos SPAS: reconfiguração de uma prática terapêutica. Lisboa: CEAS (ISCTE). ISC (UL), **2006**.

**Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M.** Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* **1994**;73:309-14.

**Blanco C.** Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* **2003**;3:47-53.

**Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ.** The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* **1984**;1:179-82.

**Bjerke T, Hedegaard M, Henriksen TB, Nielsen BW, Schiøtz PO.** Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Pediatr Allergy Immunol* **1994**;5:88-94.

**Bode C, Kugler V, Bode JC.** Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* **1987**;4:8-14.

**Boehncke WH, Gall H.** Ethanol metabolite acetic acid as causative agent for type-I hypersensitivity like reactions to alcoholic beverages. *Clin Exp Allergy* **1996**;26:1089-91.

**Bradford-Hill A.** The Environment and Disease: Association or Causation?". *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58:295-300.

**Bujía J, Rasp G.** Determinación de la eficacia diagnóstica de multi-RAST-test (Phadiotop) en la rinitis alérgica. *Acta Otorrinolaring Esp* **1995**;46:19-21

**Burrows B, Halonen M, Barbee RA, Lebowitz MD.** The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* **1981**;124:523-5.

**Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, Lázaro M, Lleonart R, Méndez J, Nieto A, Rodríguez A, Rubia N, Tabar A, Beitia JM, Dieguez MC, Martínez-Cócera C, Quirce S; Committee of Latex Allergy; SEAIC.** Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol* **2012**;22:313-30.

**Campos J, Gude F, Quinteiro C, Vidal C, Gonzalez-Quintela A.** Gene by environment interaction: the -159C→T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene modifies the effect of alcohol consumption on serum IgE levels. *Alcohol Clin Exp Res* **2006**;30:7-14.

**Cantani A, Ferrara M, Barbieri C, Monteleone A, Businco L.** Evaluation of new test (Phadiatop) for the screening of respiratory allergic disorders in children. *Ann Allergy* **1990**,64:158-61.

**Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, Guilarte M.** Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* **2012**;67:1316-8.

**Carneiro MG.** As Termas e a Clínica Geral: Chaves: Câmara Municipal de Chaves. **1991**

**Carneiro M J, Eusebio C.** Host-tourist interaction and impact of tourism on residents' Quality of Life. *Tourism & Management Studies* 2015;11:25-34.

**Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, Altiner S, Ozbey U, Ogulur I, Mitamura Y, Yilmaz I, Nadeau K, Ozdemir C, Mungan D, Akdis CA.** Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy* **2022**;77:1418-49.

**Chang TW.** Changing patterns of antigen exposure and their impact on the prevalence of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* **2014**;25:733–9.

**Coombs RRA,** Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology*, **1975**, 3rd edn. (ed. By PGH Gell, RRA Coombs, PJ Lachmann), pp. 761–81. Blackwell Scientific Publications, London.

**Cunha F A X.** A água, medicina universal, e amato lusitano (1511 - 1568). *Medicina na Beira Interior – Da Pré-História ao século XX. Cadernos de Cultura* 1999;13.

**De Benedetto A,** Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DYM, Barnes KC, Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **2011**;127:773-86.

**Dekker FW,** Mulder JD, Kramps JA, Kaptein AA, Vandenbroucke J, Dijkman JH. The Phadiatop in vitro test for allergy in general practice: is it useful?. *Fam Pract* 1990;7:144-8.

**Domínguez-Santalla MJ,** Vidal C, Viñuela J, Pérez LF, González-Quintela A. Increased serum IgE in alcoholics: relationship with Th1/Th2 cytokine production by stimulated blood mononuclear cells. *Alcohol Clin Exp Res* **2001**;25:1198-205.

**Dudek W,** Walusiak J, Wittczak T, et al. Natural rubber latex allergy: antigen specific IgE in Polish blood donors, prevalence and risk factors; preliminary data. *Int J Occup Med Environ Health* **2005**;18:35-42.

**Eberlein B,** Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* **2012**;130:155-61.

**Ebo DG,** Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* **2004**;34:137-44.

**Eriksson NE.** Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* **1990**,45:285-92.

**Falcone FH,** Loukas A, Quinnell RJ, Pritchard DI. The innate allergenicity of helminth parasites. *Clin Rev Allergy Immunol* **2004**;26:61-72.

**Ferreira C.** Ascensão e declínio das estâncias termais em Portugal: as termas da Curia e o turismo de elite. In Fortuna, Carlos, *Turismo e cultura em Portugal: quatro estudos sobre mentalidades, práticas e impactos sociais. Relatório de investigação*, **1995**. Faculdade de Economia e centro de Estudos Sociais, Coimbra.

**Fujimura M,** Myou S, Kamio Y, Ishiura Y, Iwasa K, Hashimoto T, Matsuda T. Increased airway responsiveness to acetaldehyde in asthmatic subjects with alcohol-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* **1999**;14:19-22.

**Gilles S**, Akdis C, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Bieber T, Schäppi G, Traidl-Hoffmann C. The role of environmental factors in allergy: a critical reappraisal. *Exp Dermatol* **2018**;27:1193-200.

**González-Quintela A**, Vidal C, Gude F, Tomé S, Lojo S, Lorenzo MJ, Becerra EP, Martínez-Vazquez JM, Barrio E. Increased serum IgE in alcohol abusers. *Clin Exp Allergy* **1995**;25:756-64.

**González-Quintela A**, Vidal C, Lojo S, Pérez LF, Otero-Antón E, Gude F, Barrio E. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:61-7.

**González-Quintela A**, Gude F, Boquete O, Rey J, Meijide LM, Suarez F, Fernández-Merino MC, Pérez LF, Vidal C. Association of alcohol consumption with total serum immunoglobulin E levels and allergic sensitization in an adult population-based survey. *Clin Exp Allergy* **2003**;33:199-205.

**González-Quintela A**, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol* **2004**;9:195-204.

**González-Quintela A**, Garrido M, Gude F, Campos J, Linneberg A, Lojo S, Vidal C. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants in relation to alcohol consumption. *Clin Exp Allergy* **2008**;38:152-60.

**Gonzalez-Quintela A**, Gomez-Rial J, Valcarcel C, Campos J, Sanz ML, Linneberg A, Gude F, Vidal C. Immunoglobulin-E reactivity to wine glycoproteins in heavy drinkers. *Alcohol* **2011** ;45:113-22.

**Grzybowski M**, Ownby DR, Rivers EP, Ander D, Nowak RM. The prevalence of latex-specific IgE in patients presenting to an urban emergency department. *Ann Emerg Med* **2002**;40:411-9.

**Gual A**, Martos AR, Lligona A, Llopis JJ. Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies? *Alcohol Alcohol* **1999**;34:153-60.

**Gupta R**, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* **2004**;34:520–6.

**Gustafsson D**, **Danielsson D**. In vitro diagnosis of atopic allergy in children. A comparison between total IgE, conventional RAST and a new multi RAST (Phadiatop). *Allergy* 1988,43:105-8.

**Hallgren R**, Lundin L. Increased total serum IgE in alcoholics. *Acta Med Scand* **1983**;213:99-103.

**Hamilton RG**, Adkinson NF Jr. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* **2003**;111:S687-701.

**Heinz R**, Waltenbaugh C. Ethanol consumption modifies dendritic cell antigen presentation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* **2007**;31:1759-71.

**Hicks R**. Ethanol, a possible allergen. *Ann Allergy* **1968**;26:641-3.

**Higgins-Biddle JC**, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse* **2018**;44:578-86.

**Holford-Strevens** V, Warren P, Wong C, Manfreda J. Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. *J Allergy Clin Immunol* **1984**;73:516-22.

International Union of Immunological Societies (IUIS) Allergen Nomenclature Subcommittee. List of allergens. Available from: <http://www.allergen.org/Allergen.aspx>

**Ishizaka** K, Ishizaka T. Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J Allergy* **1968**;42:330-63.

**Jappe** U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A. In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* **2006**;61:1220-1229.

**Johansson** SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* **1967**;13:381-94.

**Johansson** SG, Lundahl J. Asthma, atopy, and IgE: what is the link? *Curr Allergy Asthma Rep* **2001**;1:89-90.

**Kanny** G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* **2001**;108:133 – 40.

**Kasprowicz** DJ, Kohm AP, Berton MT, Chruscinski AJ, Sharpe A, Sanders VM. Stimulation of the B cell receptor, CD86 (B7-2), and the beta-2-adrenergic receptor intrinsically modulates the level of IgG1 and IgE produced per B cell. *J Immunol* **2000**;165:680 – 90.

**Kochuyt** AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EA. Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced specific immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms. *Clin Exp Allergy* **2005**;35:441-447.

**Kohl** C, Debelic M. In vitro screening for inhalant allergy with multi SX 1 RAST (Phadiatop). *Allergy* **1991**;46:245-50.

**Kubelka** V, Altmann F, Staudacher E, et al. Primary structures of the N-linked carbohydrate chains from honeybee venom phospholipase A2. *Eur J Biochem* **1993**;213:1193-1204.

**Larche** M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **2006**;6:761–71.

**Lefevre** F, Moreau D, Semon E, Kalaboka S, Annesi-Maesano I, Just J. Maternal depression related to infant's wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* **2011**;22:608–13.

**Linneberg** A, Petersen J, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. The relationship of alcohol consumption to total immunoglobulin E and the development of immunoglobulin E sensitization: the Copenhagen Allergy Study. *Clin Exp Allergy* **2003** ;33:192-8.

**Lilja** G, Kusoffsky E, Johansson SGO, Oman H. Screening of atopic allergy in 5-year-old children – a comparison of the diagnostic properties of Phadiatop Paediatric and Phadiatop. *Allergy* **1995**;50:316-21.

**Linneberg A**, Hertzum I, Husemoen LL, Johansen N, Jorgensen T. Association between alcohol consumption and aeroallergen sensitization in Danish adults. *Clin Exp Allergy* 2006;36:714-721.

**Linneberg A**, Berg ND, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Elberling J. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks. *Clin Exp Allergy* 2008;38:145-51.

**Linneberg A**, Roursgaard M, Hersoug LG, Larsen ST. Effects of alcohol consumption on the allergen-specific immune response in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2008b;32:553-6.

**Mahler V**, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs T. Natural rubber latex and hymenoptera venoms share immunoglobulin E-epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1446-1456.

**Malandain H**. IgE-reactive carbohydrate epitopes--classification, cross-reactivity, and clinical impact (2<sup>nd</sup> part) *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:247-56.

**Malandain H**, Giroux F, Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:216-220.

**McClain CJ**, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D. Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1999;19:205 – 19.

**Maraver F**. Establecimientos balnearios: historia, literatura y medicina, *Balnea* 2006, 1.

**Mann AC**, Record CO, Self CH, Turner GA. Monosaccharide composition of haptoglobin in liver diseases and alcohol abuse: large changes in glycosylation associated with alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta* 1994;227:69-78.

**Mari A**, Iacovacci P, Afferni C, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1005-1111.

**Mari A**. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:286-295.

**Mari A**, Scala E, D'Ambrosio C, Breiteneder H, Wagner S. Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:135-143.

**Matricardi PM**, Fattorossi A, Nisini R, Le Moli S, Castagliuolo PP, D'Amelio R. A new test for specific IgE to inhalant allergens (Phadiatop) in the screening of immediate respiratory hypersensitivity states. *Ann Allergy* 1989,63:532-5.

**Matricardi PM**, Nisini R, Pizzolo JG, D'Amelio, R. The use of Phadiatop in mass-screening programmes of inhalant allergies: advantages and limitations. *Clin Exp Allergy* 1990,20:151-155.

**Matricardi PM**, Nisini R, Biselli R, D'Amelio R. Evaluation of the overall degree of sensitization to airborne allergens by a single serologic test: implications for epidemiologic studies of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994,93:68-79.

**Matsuse** H, Shimoda T, Fukushima C, et al. Screening for acetaldehyde dehydrogenase 2 genotype in alcohol-induced asthma by using the ethanol patch test. *J Allergy Clin Immunol* **2001**;108:715-19.

**Meltzer** EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM, 2009. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* **2009**;124:S43-70.

**Mizoi** Y, Ijiri I, Tatsuno Y, Kijima T, Fujiwara S, Adachi A. Relationship between facial flushing and blood acetaldehyde levels after alcohol intake. *Pharm Biochem Behav* **1979**;10:303-11.

**Muñoz-Cano** R, San Bartolome C, Casas-Saucedo R, Araujo G, Gelis S, Ruano-Zaragoza M, Roca-Ferrer J, Palomares F, Martin M, Bartra J, Pascal M. Immune-Mediated Mechanisms in Cofactor-Dependent Food Allergy and Anaphylaxis: Effect of Cofactors in Basophils and Mast Cells. *Front Immunol* **2021**;11:623071.

**Nogueira** JM, Pinto PL, de Almeida MM, Tavares C, Lopes D, Loureiro V, Pinto JE. ALATOP-RIA in the screening of atopy in a non Caucasian population. *Allerg Immunol (Paris)*. 1997;29:274-8.

**Ozdemir** C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of aeroallergen immunotherapy: subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* **2016**;36:71–86.

**Paganelli** R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H, Lindholm NB, Ewan PW. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53:763-8.

**Palomares** O, Yaman G, Azkur AK, Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol* **2010**;40:1232-40.


**Palomares** O, Martín-Fontecha M, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Cavkaytar O, Akdis M, Akdis CA. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- $\beta$ . *Genes Immun* **2014**;15:511-20.

**Pascal M**, Moreno C, Dávila I, Tabar AI, Bartra J, Labrador M, Luengo O. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). *Clin Transl Allergy* 2021;11:e12052.

**Pinto Cantista** AP. O termalismo em Portugal. *Anales de Hidrología Médica* **2008**;3:79-107.

**Pritchard** DI. Immunity to helminths: is too much IgE parasite--rather than host-protective? *Parasite Immunol* **1993**;15:5-9.

**Pritchard** DI, Kumar S, Edmonds P. Soluble (s)CD23 levels in a parasitized population from Papua New Guinea. *Parasite Immunol* **1993**;15:205-8.

 **Raulf-Heimsoth** M, Rihs HP, Rozynek P, Cremer R, Gaspar A, Pires G, Yeang HY, Arif SA, Hamilton RG, Sander I, Lundberg M, Brüning T. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity

profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* **2007**;37:1657-67.

**Reed SD, Lee TA, McCrory DC.** The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *PharmacoEconomics* **2004**;22:345–61.

**Rodrigues N, Gouveia A, Alves M, Teixeira J.** Abuso de Álcool na Mulher: Um Problema Subdiagnosticado? *Acta Med Port* **2022**;35:227-35.

**Saito Y, Sasaki F, Tanaka I, et al.** Acute severe alcohol-induced bronchial asthma. *Intern Med* **2001**;40:557 – 8.

**Salkie ML.** The Phadiatop test allows adequate screening for atopy with a marked reduction in cost. *J Clin Lab Anal* **1991**,5:226-7.

**Saxon A, Ownby D, Huard T, Parsad R, Roth HD.** Prevalence of IgE to natural rubber latex in unselected blood donors and performance characteristics of AlaSTAT testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2000**;84:199-206.

**Schafer C, Parlesak A, Schutt C, Bode CJ, Bode C.** Concentrations of lipopolysaccharide binding protein, bactericidal/permeability-increasing protein, soluble CD14 and plasma lipids in relation to endotoxaemia in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* **2002**;37:81-6.

**Senna GE, Crocco I, Roata C, et al.** Prevalence of latex-specific IgE in blood donors: an Italian survey. *Allergy* **1999**;54:80-81.

**Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, van Neerven RJJ.** The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy* **2021**;76:3627-41.

**SICAD.** Relatório Anual 2020: A situação do país em matéria de álcool. SICAD (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências), Ministério da Saúde de Portugal, **2021**. <http://www.sicad.pt>

**Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, Kast JI, Akdis CA.** Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* **2012**;130:1087–96.

**Starkenburger S, Munroe ME, Waltenbaugh C.** Early alteration in leukocyte populations and Th1/Th2 function in ethanol-consuming mice. *Alcohol Clin Exp Res* **2001**;25:1221-30.

**Takao A, Shimoda T, Kohno S, Asai A, Harda S.** Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype. *J Allergy Clin Immunol* **1998**;101:576-80.

**Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR.** Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* **2004**;113:1025-34.

**Valcarcel MA, Vidal C, Armisen M, Rodríguez V, Gonzalez-Quintela A.** Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants in 2 patients with Hymenoptera venom allergy and alcoholic cardiomyopathy. *J Allergy Clin Immunol* **2012**;130:1001-3

**Vally H**, Carr A, El-Saleh J, Thompson P. Wine induced asthma: a placebo-controlled assessment of its pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:41-6.

**Vally H**, Thompson PJ. Alcoholic drinks and asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:186-91.

**Vally H**, Thompson PJ. Allergic and asthmatic reactions to alcoholic drinks. *Addict Biol* 2003;8:3-11.

**van Ree R**, Cabanes-Macheteau M, Akkerdaas J, Milazzo JP, Loutelier-Bourhis C, Rayon C, Villalba M, Koppelman S, Aalberse R, Rodriguez R, Faye L, Lerouge P. Beta(1,2)-xylose and alpha(1,3)-fucose residues have a strong contribution in IgE binding to plant glycoallergens. *J Biol Chem* 2000;275:11451-8.

**van Ree R**. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:189-97.

**Vasiliou V**, Melamas M, Marselos M. The mechanism of alcohol intolerance produced by various therapeutic agents. *Toxicologica* 1986;58:305-10.

**Vidal C**, Armisen M, Dominguez-Santalla MJ, Gude F, Lojo S, Gonzalez-Quintela A. Influence of alcohol consumption on serum immunoglobulin E levels in atopic and nonatopic adults. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;26:59-64.

**Vidal C**, Gude F, Boquete O, Fernández-Merino MC, Meijide LM, Rey J, Lojo S, González-Quintela A. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:124-30.

**Vidal C**, González-Quintela A, Gude F. Evaluación de la elevación de la IgE. En: Peláez A, Dávila I (editores). *Tratado de Alergología*. Editorial Ergón 2007; Tomo I:81-94

**Vidal C**, Vizcaino L, Díaz-Peromingo JA, Garrido M, Gomez-Rial J, Linneberg A, Gonzalez-Quintela A. Immunoglobulin-E reactivity to a glycosylated food allergen (peanuts) due to interference with cross-reactive carbohydrate determinants in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1322-8.

**Von Pirquet C**. Allergie. *Munch Med Wochenschr* 1906;30:1457-8.

**Wagner S**, Breiteneder H. Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:90-97.

**Walker S**, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A, 2007. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:381-7.

**Wever AM**, Wever-Hess J, van Schayck CP, van Weel C. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy* 1990;45:92-7.

**Williams PB**, Siegel C, Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:196-202.

**Wilson** IB, Harthill JE, Mullin NP, Ashford DA, Altmann F. Core  $\alpha$ 1,3-fucose is a key part of the epitope recognized by antibodies reacting against plant N-linked oligosaccharides and is present in a wide variety of plant extracts. *Glycobiology* **1998**;8:651-661.

**World Health Organization (WHO)**. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*; World Health Organization; Geneva, Switzerland, **2018**.

**World Health Organization (WHO)**. Global alcohol action plan 2022-2030 to strengthen implementation of the Global Strategy to Reduce the Harmful Use of Alcohol (First draft), July 2021. World Health Organization; Geneva, Switzerland, **2021**.

**Xiao** C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, Haitchi HM, Vernon-Wilson E, Sammut D, Bedke N, Cremin C, Sones J, Djukanović R, Howarth PH, Collins JE, Holgate ST, Monk P, Davies DE. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2011**;128: 549-56.

**Yokotsuka** K, Singleton VL. Glycoproteins: characterization in a hybrid grape variety (Muscat Bailey A) juice, fermenting must, and resultant red wine. *Am J Enol Vitic* **1997**;48:100-14.

**Zeiner** A, Paredes A, Christensen HD. The role of acetaldehyde in mediating reactivity to an acute dose of ethanol among different racial groups. *Alcoholism* **1979**;3:11-8.

**Zimmerman** B, Forsyth S. Diagnosis of allergy in different age groups of children: use of mixed allergen RAST discs, Phadiatop and Paediatric Mix. *Clin Allergy* **1988**,18:581-7.

## Anexo I

### Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)



	<b>Consumo de álcool e IgE total e específico</b>
	<b>CADERNO DE COLHEITA DE DADOS</b>
<b>Código Indivíduo</b>	<b>Data:</b>





<b>Admissão</b>	
<b>Peso</b>	
<b>Altura</b>	
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	
<b>Tensão arterial sistólica (mmHg)</b>	
<b>Tensão arterial diastólica (mmHg)</b>	
<b>GOT</b>	
<b>GPT</b>	
<b>GGT</b>	
<b>Glucose</b>	
<b>Colesterol</b>	
<b>Triglicéridos</b>	
<b>IgE total</b>	
<b>sIgE NRL</b>	
<b>sIgE PLA2</b>	
<b>sIgE MUXF</b>	
<b>sIgE ascorbato-oxidasa</b>	
<b>sIgE Phadiatop</b>	
<b>sIgE Alatop</b>	

**Observações:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

<b>Após tratamento Termal (aos 14 dias)</b>	
<b>Peso</b>	
<b>Altura</b>	
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	
<b>Tensão arterial sistólica (mmHg)</b>	
<b>Tensão arterial diastólica (mmHg)</b>	
<b>GOT</b>	
<b>GPT</b>	
<b>GGT</b>	
<b>Glucose</b>	
<b>Colesterol</b>	
<b>Triglicéridos</b>	
<b>IgE total</b>	
<b>sIgE NRL</b>	
<b>sIgE PLA2</b>	
<b>sIgE MUXF</b>	
<b>sIgE ascorbato-oxidasa</b>	
<b>sIgE Phadiatop</b>	
<b>sIgE Alatop</b>	



## **Anexo II**

### **Autorización Comité Ético de Investigación de Galicia**





XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 981 54 28 13 - Fax: 981 54 18 04  
www.sergas.es



Comité Ético de Investigación clínica  
Tel: 981 54 64 25 FAX: 981 54 18 04  
Email: ceic@sergas.cs

## Informe do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

D. Xoán X. Casas Rodríguez , Secretario do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou, na súa reunión do 27/02/2007, o estudo:

**Título:** Relación del consumo del alcohol con la sensibilización mediada por IgE a carbohidratos con reactividad (CCDs). Interferencia con determinaciones de IGE específica y pruebas de cribado de alergia

**Promotor:** Arturo González Quintela

**Código Rexistro CEIC de Galiza:** 2007/023

E considera que:

Se cumpren os requisitos éticos aplicábeis a este tipo de estudos, están xustificadas os riscos e molestias previsíbeis para o suxeito e é adecuado o procedemento para obter o consentimento informado.

E que este Comité acepta, de conformidade cos seus Procedementos Normalizados de Traballo, que o devandito estudo sexa realizado no Centro e polo Investigador seguinte:

C.H. Universitario de Santiago	Arturo González Quintela
--------------------------------	--------------------------

O que asino en Santiago de Compostela a mércores, 28 de febreiro de 2007



Asdo: Xoán X. Casas Rodríguez



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881 54 28 13 - Fax: 881 54 03 07  
www.sergas.es



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE  
Secretaría Xeral  
Comité Ético de Investigación Clínica  
Telf: 881 54 64 25 FAX: 881 54 18 04  
Email: ceic@sergas.es

## DITAME DO COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALIZA

D. Xoán X. Casas Rodríguez , Secretario do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza

### CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 28/02/2008, a emenda do estudo:

**Título:** Relación del consumo del alcohol con la sensibilización mediada por IgE a carbohidratos con reactividad (CCDs). Interferencia con determinaciones de IGE específica y pruebas de cribado de alergia

**Versión Emenda:** modificación ao protocolo e á FIP recibida o 18/02/2008

**Promotor:** Arturo González Quintela

**Código de Rexistro CEIC de Galicia:** 2007/023

E que este Comité acepta que dita emenda sexa incorporada ao estudo de investigación que se está a realizar nos centros e polos investigadores seguintes:

Centros	Investigadores principais
C.H. Universitario de Santiago	Arturo González Quintela

En Santiago de Compostela a mércores, 05 de marzo de 2008

O Secretario,

Xoán X. Casas Rodríguez

## **Anexo III**

### **Listado de verificación STROBE**



Sí/No/NA		página
<b>Título y resumen</b>		
Si	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio	9
Si	Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.	9
<b>Introducción</b>		
Si	Indique el fundamento científico de la Investigación que se comunica	35
<b>Objetivos</b>		
Si	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	37
<b>Material y métodos</b>		
Diseño del estudio		
Si	Presente los elementos clave del diseño del estudio	43-49
Contexto		
Si	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.	43
Participantes		
Si	Para estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento	43,44
NA	Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.	NA
Si	Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes	43,44
NA	Estudios de cohortes apareados. Proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición	NA
NA	Estudios de casos y controles apareados. Proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso	NA
Variables		
Si	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos	46-49
Fuentes de datos/medidas		
Si	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).	46-49
Si	Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	45
Sesgos		
Si	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	76
Tamaño muestral		
Si	Explique cómo se determinó el tamaño muestral	49
Variables cuantitativas		
Si	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique cómo se categorizaron y por qué	49,50
Métodos estadísticos		
Si	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	49,50
Si	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	49,50
Si	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)	49,50
NA	Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento	NA
NA	Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles	NA

NA	Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo	NA
NA	Describa los análisis de sensibilidad	NA
<b>Resultados</b>		
Participantes		
Si	Número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	44
NA	Razones de la pérdida de participantes en cada fase	NA
NA	Considere el uso de un diagrama de flujo	NA
Datos descriptivos		
Si	Características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión	43,44
Si	Número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	44
Si	Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)	44
Datos de las variables de resultado		
Si	Estudios de cohortes: describa el número de eventos del efecto, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo	62
NA	Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición	NA
Si	Estudios transversales: describa el número de eventos del efecto, o bien proporcione medidas resumen	51-61
Resultados principales		
Si	Proporcione estimaciones crudas (no ajustadas) y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	54,57
NA	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	NA
Otros análisis		
NA	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	NA
<b>Discusión</b>		
Resultados clave		
Si	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	69-75
Limitaciones		
Si	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	76,77
Interpretación		
Si	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	69-75
Generabilidad		
Si	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	77
Financiación		
Si	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente trabajo	50





El alcohol (etanol) es un tóxico que, aparte de estar relacionado con una serie de enfermedades, es capaz de provocar cambios en el sistema inmunológico. Esta tesis doctoral presenta los estudios realizados para confirmar el efecto del consumo de alcohol sobre las concentraciones de IgE total y específica, particularmente, sobre alérgenos glicosilados (ricos en CCD) y pruebas multialérgeno en una población que acude a una estación termal en Portugal, comprobando el efecto del cese de alcohol sobre los mismos.