



Capítulo 4

Alergia alimentaria

Food allergy

Mónica Rodríguez-González,* María Isabel Arroyo-Rojano, Amyra Ali Azamar-Jácome, Héctor Hugo Campos-Téllez, Marisa Sophia Castell-Toledo, Saraid Cerda-Reyes, María del Carmen Costa-Domínguez, Blanca E. Del Río-Navarro, Erick Fernando Díaz-Mina, Margarita García-Chávez, María del Refugio Gómez-Meza, Karla Daniela González-Íñiguez, Rodrigo Hiroshi González-Luna, Yair Humberto González-Tuyub, Víctor González-Uribe, Yunuen R. Huerta-Villalobos, Claudine Isela Nava-Ramírez, Elsy M. Navarrete-Rodríguez, Pedro Iván Navarro-González, Elisa Ortega-Jordá Rodríguez, José Antonio Ortega-Martell, Armando Partida-Gaytán, César Fireth Pozo-Beltrán, Ana Erandy Ramírez-Alejandri, Daniela Rivero-Yeverino, María Isabel Rojo-Gutiérrez, María del Carmen Sánchez-León, Karen Noemí Torres-Huerta, Tania Lisset Vega-Díaz

RESUMEN

Este capítulo detalla la relevancia clínica de los diferentes alérgenos en escenarios clínicos de alergia alimentaria mediada por IgE, donde reconocer la sensibilización molecular a alérgenos genuinos o a panalérgenos modifica drásticamente el reconocimiento de alergia primaria o secundaria a reactividad cruzada y con esto, la indicación de dietas de exclusión justificadas. Por otro lado, se revisa cómo el abordaje molecular permite la estratificación según riesgos y finalmente el potencial modificador de alergenidad de diferentes tipos de preparación de los alimentos, particularmente la cocción/horneado para alérgenos termolábiles, lo que permite su consumo.

INTRODUCCIÓN

Durante el abordaje del paciente con alergia alimentaria, la determinación del perfil de sensibilización es imprescindible. Las pruebas cutáneas *prick by prick* o determinación de sIgE hacia extracto total del alimento siguen siendo las pruebas más utilizadas en México para demostrar la sensibilización alérgica frente a alimentos. En la presente guía reconocemos que la primera fase del abordaje del paciente es y seguirá siendo la clínica (interrogatorio y exploración física), como segunda fase, la demostración del perfil de sensibilización alérgica frente al extracto alérgico y como tercera fase el **abordaje molecular**, por lo que proponemos que **complemente el diagnóstico**, ya que arroja información adicional a la prueba cutánea: cuantificación de la IgE específica, reconocimiento de alérgenos especie-específica, reconocimiento de panalérgenos, orientación hacia la selección de intervenciones terapéuticas (dieta de exclusión). Asimismo, ha permitido estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo de reacción tras consumo del alimento y a si la alergenidad depende de la forma de preparación del alimento.

En esta sección se revisará el abordaje molecular del paciente con alergia alimentaria. El reciente conocimiento acerca de los alérgenos presentes en los alimentos ha permitido clasificarlos en dos grandes grupos:

* Autor correspondiente.

Citar como: Rodríguez-González M, et al. Capítulo 4. Alergia alimentaria. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (s1): s91-s137. <https://dx.doi.org/10.35366/108840>

1. **Alergenos alimentarios clase I** cuando se trata de una sensibilización primaria al alimento, la clínica del paciente puede ser desde leve hasta muy grave con la presencia de anafilaxia. La indicación médica inicial en todos los escenarios debe ser dieta de exclusión y valorar con base en el alergeno la inducción de tolerancia natural o mediante la administración de inmunoterapia oral (en caso correspondiente).
2. **Alergenos alimentarios clase II** cuando se trata de una sensibilización al alimento secundaria a reactividad cruzada, donde el sensibilizador primario es una fuente alérgica inhalada. La clínica del paciente es reconocida como síndromes de reactividad cruzada aeroalergenos-alimentos. La gravedad de los síntomas es variable y depende de la familia de proteínas alérgicas y de características físico-químicas que son de gran impacto debido a que hay alergenos termosensibles y sensibles a la digestión, mientras que otros se mantienen estables. El papel de los cofactores puede incrementar el riesgo y la gravedad de las reacciones clínicas, por lo que deben ser tomados en cuenta.



Punto de buena práctica:

*Un resultado de sensibilización alérgica **Positivo** es relevante cuando el contexto clínico del paciente lo refleja.
Un resultado de sensibilización alérgica **Negativo** debe complementarse con prueba de provocación para descartar la alergia alimentaria.*

1. FUENTE ALERGÉNICA: LECHE DE VACA

Descripción general

La leche de vaca es un alimento muy complejo desde el punto de vista de la gran diversidad de micronutrientes y macronutrientes, así como las biomoléculas presentes en la misma. Durante su procesamiento y envasado muchos de sus componentes sufren modificaciones.

Es consumido por una gran parte de la población a nivel mundial tanto en su presentación líquida como en otras presentaciones, tales como quesos, mantequillas, yogurt, crema, etc. Es el componente más importante en las fórmulas lácteas pediátricas incluyendo las fórmulas hidrolizadas y de aminoácidos. Las proteínas de la leche de vaca son las principales proteínas a las que se exponen los recién nacidos o lactantes (sobre todo aquellos que no reciben leche materna exclusiva). La leche de vaca es una importante fuente de calorías y calcio. La alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) representa un reto importante para los pacientes y familiares.

El mecanismo inmunopatológico puede ser mediado, no mediado por IgE y mixto. A lo largo de este capítulo se hace referencia únicamente a la APLV mediada por IgE.

Alergenos

Se han estudiado los diferentes alergenos de la leche de vaca destacándose como alergenos mayoritarios, ya que los reconoce más de 50% de los pacientes con APLV y por su alergenidad las caseínas (Bos d 8) y las proteínas de suero: alfa-lactoalbúmina (Bos d 4), beta-lactoglobulina (Bos d 5) y la albúmina sérica (Bos d 6).¹ La función biológica de las caseínas es el almacenamiento y transporte de calcio y fósforo de la leche. Se ha demostrado la reactividad cruzada entre caseínas de diferentes especies de mamíferos. La alfa-lactoalbúmina representa la subunidad reguladora de la lactosa sintetasa.

La beta-lactoglobulina pertenece a la familia de las lipocalinas. Está ausente en la leche materna de los seres humanos. Sin embargo, si la madre consume productos

Tabla 1: Descripción de alérgenos derivados de las proteínas de leche de vaca.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Bos d 4		Alfa-lactoalbúmina Familia de las alfa-lactoalbúmina/lisozimas tipo C	Ausente en la leche humana Subunidad reguladora de la sintasa de lactosa. Cambia la especificidad del sustrato galactosiltransferasa de N-acetilglucosamina a glucosa	Riesgo a reacción con leche fresca Proteína inestable al calor	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P0071
Bos d 5	<i>Bos domesticus</i> (leche de vaca)	Beta-lactoglobulina Lipocalinas	Transporte de moléculas hidrofóbicas	Riesgo a reacción con leche fresca Proteína inestable al calor	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P02754
Bos d 6		Seroalbúmina	La principal proteína transportadora en suero. Une agua, cationes (Ca ²⁺ , Na ⁺ y K ⁺), ácidos grasos, hormonas, bilirrubina. Regula la presión coloidosmótica de la sangre	Sensibilización puede ser inhalada (ganado bovino) o vía digestiva (leche o carne de res) Reactividad cruzada entre carne de res y leche	(n) Euroimmun ALEX (n) ISAC (n) ImmunoCAP	P02769
Bos d 8		Caseína	Fosfoproteína Estabiliza las micelas Absorción de calcio y fósforo en el intestino	Marcador de gravedad Termoestable	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP (n) ISAC	NA
Bos d lactoferrina		Lactoferrina Glicoproteínas que unen al hierro			(n) ISAC (n) Euroimmun	NA

lácteos, se ha demostrado que la beta-lactoglobulina puede estar presente en leche materna y ocasionar síntomas en pacientes sensibilizados. Para los pacientes sensibilizados a la leche surge la inquietud sobre si podrán tolerar ingesta de carne de res, el único escenario donde podrían asociarse síntomas es en los pacientes sensibilizados a la albúmina sérica (Bos d 6), por lo que para los pacientes sensibilizados a Bos d 4, Bos d 5 y Bos d 8 no debe indicarse dieta restringida en carne de res (Tabla 1).

Alergenicidad

La leche de vaca se considera el alimento más “alergénico” en la población pediátrica. La prevalencia de ALPV se ha estimado entre 0.5 y 7.5% en países occidentales. En múltiples cohortes de pacientes en EE.UU., Reino Unido e Israel se estima una tasa de resolución espontánea de aproximadamente 50% en pacientes de 10 años de edad.

Reactividad cruzada

Las proteínas que se encuentran en la leche de vaca presentan una homología mayor de 80% con las proteínas de leche de cabra y oveja y por lo tanto, una alta reactividad cruzada mayor de 90%; sin embargo, la reactividad cruzada es muy baja con leche de camella, burra o búfala y se han realizado algunos estudios intentando utilizar estas fuentes de proteína láctea como alternativa para pacientes con APLV. También ha sido descrita la reactividad cruzada clínicamente relevante en pacientes sensibilizados a la seroalbúmina de la leche (Bos d 6) y quienes presentan manifestaciones clínicas tras la ingesta de carne de res cruda o poco cocida (debido a que las seroalbúminas son proteínas termolábiles).

Puntos clínicos clave



1. Se recomienda monitorización semestral o anual con IgE específica a los alérgenos de leche a aquéllos que demuestren sensibilización alérgica al diagnóstico para evaluar disminución y prueba de exposición controlada para reintroducción del alimento o ingreso a protocolo de inmunoterapia oral en caso correspondiente.
2. El abordaje molecular del paciente con APLV mediada por IgE permite estratificar a aquéllos sensibilizados a las caseínas (proteínas termoestables y resistentes a la digestión), lo que los clasifica como **no** tolerantes a ninguna presentación de la leche. Los niveles elevados de IgE frente a caseína se relacionan con reacciones graves y APLV persistente en el tiempo.
3. En los pacientes sensibilizados a las proteínas del suero debe investigarse si son probablemente **tolerantes** a las formas horneadas de alimentos que contengan

Alergia a la proteína de leche de vaca

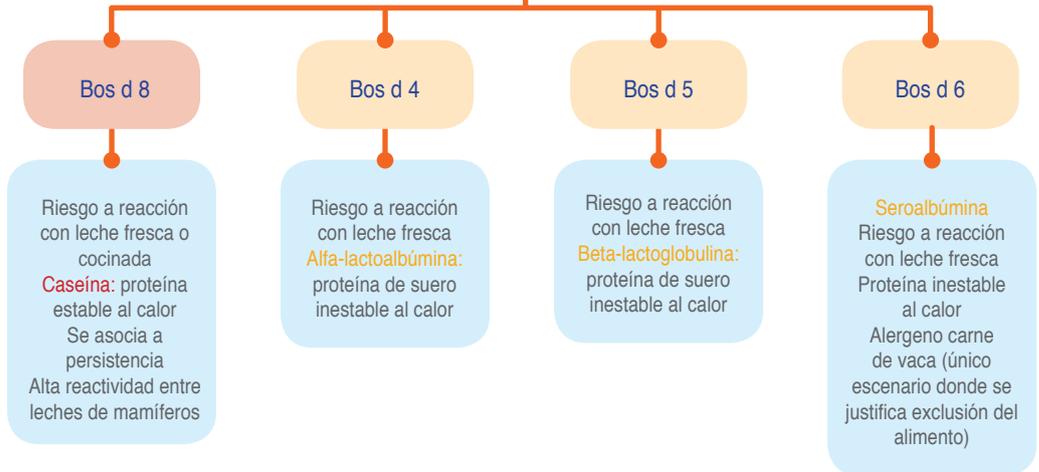


Figura 1:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a la proteína de leche de vaca y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.



leche (las proteínas alergénicas del suero forman agregados a altas de temperaturas o a mayor tiempo de cocción/horneado y disminuye su acidez alergénica).² Esto se relaciona con una mayor tasa de resolución espontánea de APLV, reacciones graves y un mejor pronóstico.

- El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 1). La determinación de IgG o IgG4 frente a proteínas de leche de vaca **no están** indicados para realizar el diagnóstico de alergia.

Puntos clínicos clave



2. FUENTE ALERGÉNICA: HUEVO DE GALLINA

Descripción general

Los huevos que comemos son óvulos no fecundados. Comprenden una riqueza en su composición que explica el potencial alergénico que tienen. Existe reactividad cruzada con huevos de diferentes especies de aves, por lo que se aconseja enfatizar cuándo se indica dieta de exclusión. La alergia a huevo de gallina está entre las que con mayor frecuencia se presentan en la infancia con una prevalencia de entre 2 y 9%.³ Según el estudio Mexipreval realizado en paciente con sospecha a alimentos donde se aplicaron 1,971 encuestas, la sospecha de alergia a huevo ocupó el tercer lugar con 21.8% de los casos.⁴

Tabla 2: Descripción de alérgenos derivados del huevo de gallina.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Gal d 1	<i>Gallus domesticus</i> (huevo de gallina) 	Ovomucoide Inhibidor de serin proteasa tipo Kazal	Glicoproteína soluble con 186 aminoácidos	Especie-específico Termoestable Presente en clara Marcador de gravedad, persistencia y utilidad para seguimiento	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P01005
Gal d 2		Ovoalbúmina Inhibidor de serpin-serin proteasa	385 aminoácidos La proteína mas abundante en clara	Especie-específico Termolábil El más abundante en clara Marcador de alergia a huevo crudo o poco cocinado Riesgo con ciertas vacunas	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P01012
Gal d 3		Ovotransferrina o conalbúmina Transferrina	Glicoproteína relacionada con la captación y transporte de hierro y actividad antimicrobiana	Especie-específico Termolábil Presente en clara Marcador de alergia a huevo crudo o poco cocinado	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P02789
Gal d 4		Lisozima Familia de las alfa-lactalbúmina/lisozimas tipo C	Glicosidasa Antibacterial	Especie-específico Termolábil Presente en clara Actividad antibacterial Alérgenos ocultos Conservante de alimentos y medicamentos	ALEX (n) Euroimmun (n) ImmunoCAP	P00698
Gal d 5		α-levitina Seroalbúmina	Agente quelante de metales Favorece unión de iones, ácidos grasos y hormona	Especie-específico Termolábil Presente en yema Responsable el Sx ave-huevo	ALEX (n) ISAC	P19121

Alergenos

Se reconocen diferentes alergenos destacando el ovomucoide (Gal d 1) y la ovoalbúmina (Gal d 2) de la clara de huevo, la lisozima (Gal d 4) y la α -levitina (Gal d 5) de la yema de huevo (Tabla 2).

Alergenicidad

El diagnóstico molecular ha permitido caracterizar varios componentes tanto en la yema como en la clara, en esta última se han caracterizado la mayoría. Ovomucoide (Gal d1) ocupa 11% de la clara es un alergeno especie específico termoestable, se asocia con la presentación de reacciones graves y es un marcador de persistencia de hipersensibilidad durante el seguimiento 2.5 veces mayor que los pacientes que no presentan positividad frente a este alergeno.^{5,6} Ovoalbúmina (Gal d2) es el componente más abundante en la clara y constituye 54% de ésta, es especie específico y termolábil; se asocia con reacciones leves, los pacientes normalmente pueden tolerar el huevo cocinado y eso suele ser predictivo de la presencia transitoria de alergia al huevo.^{6,7} Ovotransferrina (Gal d3) representa 12% de la clara, es un componente termolábil y especie específico, sólo un pequeño porcentaje de pacientes presentan IgE específica frente a este componente.⁵ Lisozima (Gal d4) comprende 3.4% de la clara, es un alergenos especie específico termolábil, tiene actividad antibacterial y se usa como conservante de alimentos, en pacientes que presentan sensibilidad a este alergeno pueden tener reacciones por ingestas accidentales, ya que se le considera un alergeno oculto.³ Respecto a la alergia a la yema de huevo, afecta de manera predominante a la población adulta,⁸ el componente mayormente caracterizado en la yema es α -levitina (Gal d5), un alergeno especie específico termolábil.⁵ Es responsable del síndrome ave-huevo, donde la sensibilización primaria se da vía inhalada por la exposición a alergenos como plumas y los pacientes pueden presentar reacciones secundarias a la ingesta de yema así como de carne de pollo.⁹ Se han reportado algunos casos con manifestaciones clínicas poco comunes, por ejemplo, en 2017 Berbegal L y colaboradores reportaron un caso de dermatitis de contacto proteínica en una paciente que presentaba síndrome ave-huevo sensibilizada a Gal d5.¹⁰ Recientemente se ha estudiado la proporción de IgE/IgG4 a ovoalbúmina como un marcador de tolerancia al huevo tanto crudo como cocido.¹¹

Reactividad cruzada

Alergeno inhalado: albúmina sérica de epitelios del pollo.

Alergeno ingerido: yema de huevo (Gal d 5) cruda o poco cocida.

Puntos clínicos clave



1. Se recomienda monitorización semestral o anual con IgE específica a Gal d 1 y Gal d 2 para evaluar disminución y prueba de provocación o ingreso a protocolo de inmunoterapia oral en caso correspondiente.
2. El abordaje molecular del paciente con alergia al huevo permite estratificar a aquéllos sensibilizados al ovomucoide (termoestable y resistente a la digestión), lo que los clasifica como probablemente **no** tolerantes a ninguna presentación del huevo. Sin embargo, la matriz alimentaria de la harina más huevo y sometidos a horneado puede proveer un efecto reductor de la alergenidad.¹²
3. Los pacientes sensibilizados a la ovoalbúmina (termolábil y lábil a la digestión) son probablemente **tolerantes** a las formas horneadas y cocidas de alimentos que contengan huevo.

- Si un paciente tolera trazas, formas horneadas/cocidas e incluso formas menos cocidas/cradas, se recomienda que las siga consumiendo.
- Los resultados de IgE frente a los diferentes alérgenos del huevo pueden confirmar el diagnóstico; sin embargo, en casos donde no está claro el diagnóstico o no concuerda con la clínica, se recomienda hacer una prueba de provocación con el huevo.
- El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 2).

Puntos clínicos clave

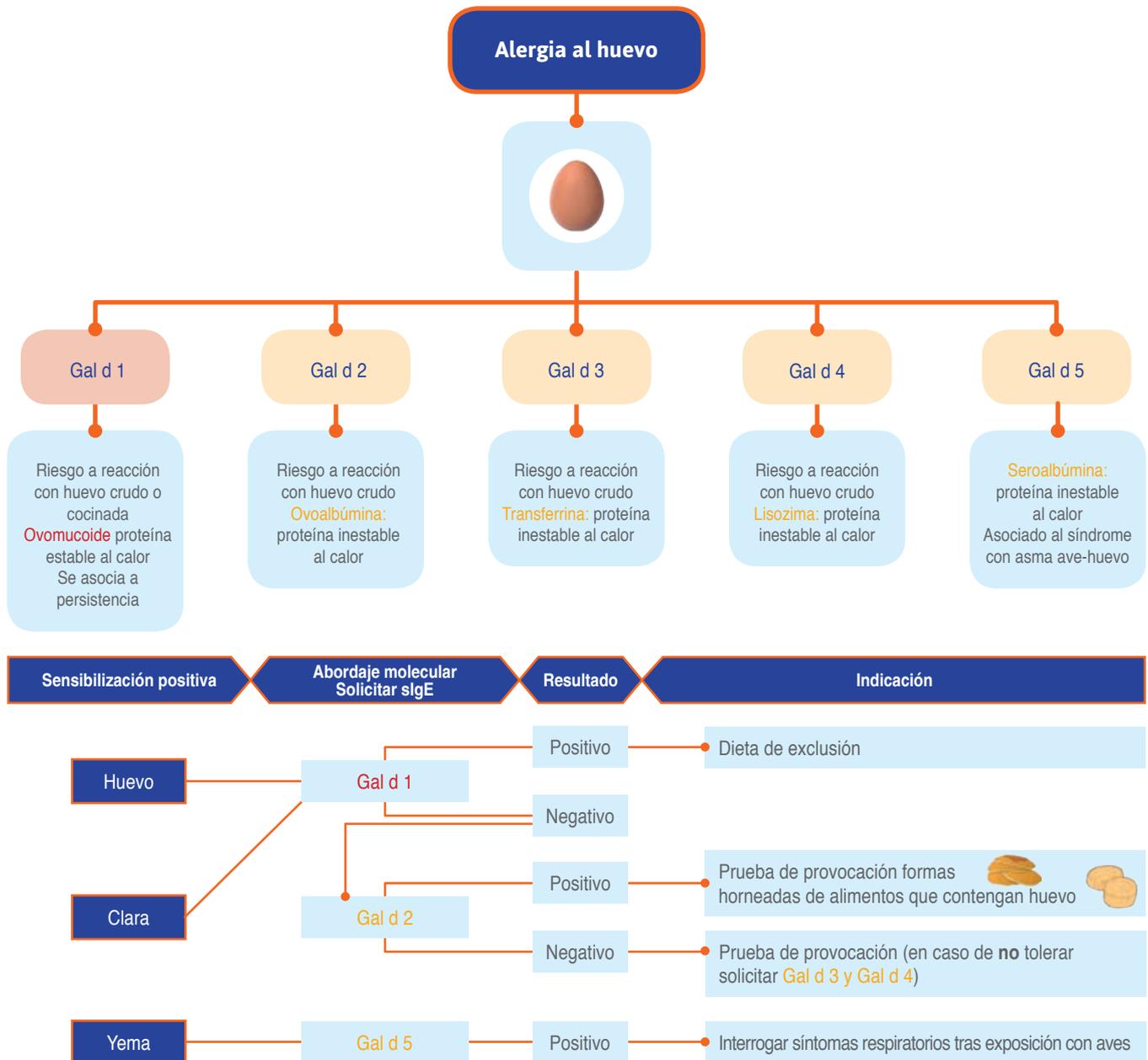


Figura 2: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al huevo de gallina y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

3. FUENTE ALERGÉNICA: LEGUMBRES

Descripción general

El cacahuete, la soya, la lenteja, el haba y el frijol pertenecen a la familia de las fabáceas; derivan de las plantas leguminosas. Lo que ingerimos son sus semillas (legumbres), con alto contenido en proteína (y por lo tanto, en alergenios). Representan alergenios alimentarios primarios que se asocian a formas clínicas muy graves. La alergia al cacahuete es una de las alergias alimentarias más graves que, por lo general, no se supera con la edad. Los síntomas pueden desencadenarse por pequeñas cantidades de alergenios e incluso manifestarse como anafilaxia grave. Una encuesta realizada en EE.UU. registró un aumento de la prevalencia de la alergia al cacahuete entre los niños de una tasa de 0.4% en 1997 a 1.4% en 2008.¹³

Alergenios

Los alergenios del cacahuete han sido ampliamente estudiados.¹⁴ Ara h 1 y Ara h 3 son proteínas de almacenamiento de semillas de bicupina. Pertenecen a la superfamilia cupina, una superfamilia de proteínas funcionalmente muy diversa.¹⁵ En leguminosas, como el cacahuete, las proteínas de almacenamiento de semillas de tipo globulina están presentes en dos formas, las vicilinas triméricas 7S (Ara h 1) y las leguminosas hexámeras 11S (Ara h 3).¹⁶ Ara h 2, Ara h 6 y Ara h 7 son proteínas de almacenamiento de semillas de albúmina 2S que son miembros de la superfamilia de prolaminas.¹⁷ Ara h 9 y Ara h 17 son nsLTP de tipo 1, mientras que Ara h 16 es una nsLTP de tipo 2.¹⁸ Ara h 8, el alergenio homólogo de Bet v 1 del cacahuete.¹⁹ El cacahuete también se conforma por alergenios homólogos a Bet v1 (Ara h 8) y a las profilinas (Ara h 5), por lo que la sensibilización al extracto alergénico en concomitancia con síntomas inducidos generalmente leves puede representar reactividad cruzada a una sensibilización primaria a aeroalergenios. Ara h 8 es un alergenio homólogo de Bet v 1 y un miembro del grupo de proteínas PR-10, y por lo general se asocia con mayor sensibilización en áreas con mayor exposición al polen de los árboles. Ara h 8 se encuentra en pequeñas cantidades en los cacahuates y no puede soportar las enzimas digestivas y las condiciones de pH asociadas con el estómago. Las proteínas relacionadas con Bet v 1 como Ara h 8 por lo regular causan síntomas leves, generalmente los asociados con el síndrome de alergia oral, y hay evidencia de individuos con monosensibilización a Ara h 8 que demuestran tolerancia a los cacahuates (Tabla 3).^{20,21}

En México hay publicaciones sobre el perfil de sensibilización al extracto alergénico total de algunas legumbres, donde destacan algunas como el cacahuete²² y la soya.²³ Pero no contamos con estudios que describan el perfil molecular.

Las oleosinas contienen dominios extensos hidrofóbicos que brindan estabilidad y la generación de oligómeros representa un reto diagnóstico, ya que pueden estar subrepresentados en los extractos acuosos, por lo que en la actualidad no se cuenta con pruebas diagnósticas para su determinación y por lo tanto, tampoco se conoce su relevancia clínica.

Se han estudiado los alergenios de la soya, ya que representan una de las principales causas de alergia alimentaria. La ingesta de soya representa una enorme heterogeneidad, por lo que se reconocen alimentos muy alergénicos donde la soya se consume natural (frijol de soya, los edamames), poco procesada (tofu) o en grandes cantidades (bebidas de soya). Se reconocen muchos otros alimentos con menor alergenidad que también contienen soya, pero que son sometidos a proceso de fermentación (salsa de soya, miso), aquéllos donde se utiliza como aditivo, emulsificante, estabilizador o para texturizar el producto final (Tabla 3).

La proteína derivada de la soya es resistente al calor y a la digestión. Se reconocen como alergenios principales de la soya el Gly m 4 (PR-10), Gly m 5 (beta-conglicinina/

Tabla 3: Descripción de alérgenos derivados de las legumbres.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Ara h 1	 <i>Arachis hypogaea</i> (cacahuete)	Cupina 7S globulina/beta conglucina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alérgeno mayor. Las personas sensibilizadas a Ara h 1 tienen un mayor riesgo de síntomas más graves y reacciones anafilácticas. Tostar los cacahuetes a altas temperaturas puede aumentar la alergenicidad de Ara h 1	ALEX (r) Euroimmun (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P43238
Ara h 2		Superfamilia de prolaminas 2S albúmina, inhibidor de tripsina/conglutina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alérgeno mayor Resistente a digestión gástrica. Al tostarlo incrementa la alergenicidad. Las personas sensibilizadas a Ara h 2 tienen un mayor riesgo de síntomas más graves y reacciones anafilácticas Su sensibilización es marcador de gravedad. IgE específica para Ara h 2 puede reducir el número de retos alimentarios orales en casos poco claros y tiene una alta precisión diagnóstica para la alergia	ALEX (r) Euroimmun (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q6PSU2-1
Ara h 3		Cupina 11S globulina/glicina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alérgeno minoritario Resiste al tratamiento térmico y la actividad enzimática Marcador de riesgo de síntomas más graves y reacciones anafilácticas	ALEX (r) Euroimmun (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q82580
Ara h 6		Superfamilia de prolamina 2S albúmina, inhibidor de tripsina/conglutina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alta alergenicidad Termorresistente y resistente al pH Riesgo de anafilaxia Marcador de riesgo de síntomas más graves y reacciones anafilácticas. Los pacientes con alergia al maní que están sensibilizados a Ara h 6 con frecuencia también están sensibilizados a Ara h 2	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q647G9
Ara h 8		Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Proteína de defensa de la planta. Se expresan en altas concentraciones en tejidos de reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Alérgeno menor Marcador de reactividad cruzada Síndrome aeroalérgenos-alimentos Termolábil y lábil al pH	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q6VT83
Ara h 9		Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Su función biológica es facilitar el transporte de fosfolípidos y otros ácidos grasos a través de las membranas celulares. Además, participan en la defensa de las plantas contra patógenos bajo una variedad de tensiones ambientales como la sequía, el calor, el frío o la sal	Panalérgeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalérgeno-alimento Aunque los síntomas pueden limitarse a SAO, con cofactores puede ocasionar síntomas graves (sobre todo respiratorios) Resistente a digestión gástrica y al calor	ALEX (r) Euroimmun (r) ImmunoCAP (r) ISAC	B6CEX8
Ara h 15		Oleosina	Función estructural en estabilización del cuerpo lipídico en la desecación de la semilla	Alergicidad cada vez mayormente descrita, asociado a gravedad	ALEX	Q647G3
Gly m 4		 <i>Glycine max</i> (soya)	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Proteína de defensa de la planta. Se expresan en altas concentraciones en tejidos de reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Alérgeno asociado a alergia a soya en pacientes con alergia al polen del abedul, marcador diagnóstico de reacción grave en alergia a soya Panalérgeno	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC
Gly m 5	Cupina 7S globulina/beta conglucina		Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alergia alimentaria Alérgeno mayor Marcador de reacción grave en niños Involucrada en el asma del panadero Recientemente se asoció en la anafilaxia inducida por ejercicio	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	Q22120
Gly m 6	Cupina 11S globulina/legumina		Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alergia alimentaria Alérgeno mayor Marcador de reacción alérgica grave. Junto con Gly m 5 se ha asociado a asma del panadero y anafilaxia inducida por ejercicio	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P04776
Gly m 8	Superfamilia prolamina 2S albúmina / conglutina		Proteína de almacenamiento en semillas	Alergia alimentaria Potencialmente útil en la diferenciación de alergia con otras legumbres (cacahuete) Alérgeno menor IgE 50-90% Homología baja con otras proteínas tipo albúmina 2S Su asociación con síntomas no es clara	ALEX	P19594
Ses i 1	 <i>Sesamum indicum</i> (ajonjolí)	Superfamilia de prolamina 2S albúmina, inhibidor de tripsina/conglutina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alergia alimentaria Anafilaxia Alérgeno mayor	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q9AUD1

vicilina 7S globulina) y Gly m 6 (glicinina/legumina 11S globulina). Las dos últimas pertenecen a la familia de proteínas de almacenamiento que en todos los escenarios clínicos representan un marcador de riesgo en la gravedad de las reacciones en los pacientes sensibilizados, altamente resistentes al calor y a la digestión, por lo que habrá que excluir los alimentos alergénicos que contengan soya.²⁴ Por otro lado, Gly m 4, aunque sea homólogo de Bet v 1 (PR-10) y clásicamente ha sido considerada una proteína que puede ocasionar sólo síntomas locales en orofaringe, representa la excepción a la regla, ya que se ha reportado en pacientes con sensibilización positiva (alta) a Gly m 4, quienes han cursado con una anafilaxia.²⁵ Las propiedades fisicoquímicas (labilidad al calor) pueden permitir que los pacientes toleren la ingesta de algunos alimentos.

Muchos de los alérgenos principales de semillas y frutos secos pertenecen a las albúminas 2S como Ses i 1 del ajonjolí, Sin a 1 de la mostaza amarilla, Ber e 1 de la nuez de Brasil, Jug r 1 de la nuez inglesa y Ara h 2 y Ara h 6 del cacahuete (Tabla 3).

Alergenicidad

Los alérgenos Ara h 1, 2 y 3 proporcionan > 30% del contenido total de proteínas de los cacahuates y Ara h 1 representa aproximadamente 20%. Ara h 1 pertenece a la familia de proteínas vicilina, también conocida como globulina 7S, que se encuentra dentro de la superfamilia de proteínas cupina.²⁶ Ara h 1 tuvo la segunda frecuencia más alta de unión a IgE específica (65%) en 40 pacientes alérgicos al cacahuete en comparación con los otros componentes alérgenos de cacahuete Ara h 2, 3, 5, 6 y 7, siendo Ara h 2 el más alto con 85%.^{27,28} Se estima que 97% de los pacientes alérgicos al cacahuete están sensibilizados a al menos uno de los alérgenos Ara h 1, 2 y 3.²⁹

Los síntomas clínicos típicos de la alergia al cacahuete van desde angioedema, urticaria, náuseas, dolor abdominal, vómitos, sibilancias y dificultad para respirar, que generalmente ocurren poco después de la ingestión de cacahuete. Dado que Ara h 1 es una proteína de almacenamiento, es el alérgeno mayor, las personas sensibilizadas a este componente tienen mayor riesgo de síntomas más graves y reacciones anafilácticas. La sensibilización a las proteínas de almacenamiento de cacahuete, Ara h 1, 2 y 3 se asoció con un aumento de las cantidades de marcadores de inflamación sistémica y de las vías respiratorias en comparación con los pacientes que no estaban sensibilizados a estos componentes alérgenos del cacahuete en una población de pacientes con asma.³⁰⁻³² Un estudio que involucró a tres pacientes con antecedentes de anafilaxia a los chícharos, también demostró síntomas relacionados con el cacahuete destacando que sí ocurre una reactividad cruzada clínicamente relevante entre el chícharo y el cacahuete y se debe a los homólogos de la vicilina, Pis s 1 y Ara h 1. Los síntomas relacionados con el cacahuete incluyeron síntomas orales, urticaria y angioedema.³³ Los marcadores de gravedad pertenecen a las familias de proteínas alergénicas de almacenamiento: prolaminas (Ara h 2, 6, 7, 9) y cupinas (Ara h 1, 3). Recientemente se han descrito otros alérgenos pertenecientes a la familia de las oleosinas (Ara h 10, 11). Todos estos se caracterizan por ser estables al calor y a las enzimas digestivas, por lo que generalmente no serán tolerados en ninguna presentación por el paciente. Los distintos métodos de preparación pueden afectar su alergenidad, por ejemplo, el rostizado incrementa mientras que el hervido puede disminuirla.³⁴ Ara h 2 es una proteína de almacenamiento (2S albúmina/conglutina) cuya sensibilización ha demostrado ser el mejor predictor de gravedad³⁵ asociado a reacciones sistémicas y en algunas poblaciones se ha determinado el valor predictivo positivo para la prueba de provocación de los pacientes.³⁶ Entre las proteínas de almacenamiento del cacahuete se ha demostrado reactividad cruzada, por lo que tener un único marcador positivo aunado a síntomas es suficiente para indicar

la dieta de exclusión y manejo de rescate en caso de ingesta accidental. Los pacientes monosensibilizados a Ara h 9 tenían más probabilidades de experimentar síntomas de broncoespasmo en comparación con los pacientes que no estaban sensibilizados.³⁷

Reactividad cruzada

El cacahuete y las nueces muestran reactividad cruzada en 25 a 50% de los pacientes alérgicos al cacahuete porque Ara h 2 comparte epítomos de unión a IgE con alérgenos de almendras y nueces de Brasil. Sin embargo, a pesar de que los alérgenos de albúmina de semilla 2S comparten similitudes estructurales, Ara h 2 no mostró homología estructural con las regiones correspondientes de nuez de la India Jug r 1, nuez pecana Car i 1 o nuez de Brasil Ber e 1. Aunque existe una teoría de que la reactividad cruzada depende de que los alérgenos compartan una secuencia y/o estructura similar, hay datos experimentales que destacan la falta de relación entre el porcentaje de identidad compartida y la acidez de unirse a IgE.^{38,39}

1. Se demostró una reactividad cruzada frecuente entre Ara h 3 y el otro alérgeno de cupina que se encuentra en el cacahuete, Ara h 1, siendo muy poco común la monosensibilización a Ara h 1 y/o Ara h 3. La reactividad cruzada entre diferentes leguminosas se debe a las homologías considerables de las proteínas de almacenamiento de semillas, con Ara h 3 que tiene globulinas similares a leguminosas 11S equivalentes en soja (Gly m glicina 1, 2 y 4), guisante (Pis s 2), lupino (α -conglutina) y el condimento fenogreco (Tri f 3). Se ha informado que la glicinina de soja presenta una alta identidad de secuencia de 62% con la glicinina de cacahuete, Ara h 3.⁴⁰
2. Los epítomos de unión a IgE de Ara h 3 demostraron una homología estructural entre los alérgenos de leguminosas, cacahuete y frutos secos, específicamente Jug r 4 de nuez, Cor a 9 de avellana y Ana o 2 de anacardo, lo que ayuda a explicar la reactividad cruzada de unión a IgE observada.⁴¹
3. Se demostró que Sin a 2, un alérgeno principal de la semilla de mostaza amarilla, comparte identidad de secuencia con otras globulinas 11S alérgicas, 27% para Ara h 3 y, además, tres epítomos en Ara h 3 se conservaron moderadamente en Sin a 2 que podría haber un impacto en términos de reactividad cruzada.⁴²

A menudo, las mediciones de IgE específicas para Ara h 1 y Ara h 3 no son necesarias debido al alto nivel de reactividad cruzada entre ellos, y la monosensibilización a estos componentes alérgenos de almacenamiento de semillas es poco común.⁴³

1. En un paciente con alergia al cacahuete debe interrogarse alergia a otras legumbres y a nueces de árbol o semillas.
2. El diagnóstico por componentes en alergia a cacahuete es una herramienta muy valiosa que nos permite poder discernir sobre la probabilidad de presentar reacciones graves, por ejemplo, los pacientes que presentan IgE frente a proteínas de almacenamiento.
3. Las reacciones alérgicas a la soja son causadas por la exposición a soja apenas procesada y productos que la contienen, generalmente se limita a prurito oral, aunque en ocasiones se pueden presentar reacciones graves. Además de alergia alimentaria también se pueden presentar síntomas respiratorios y sensibilización vía inhalada generalmente como parte de cuadros de alergia ocupacional.

Puntos clínicos clave



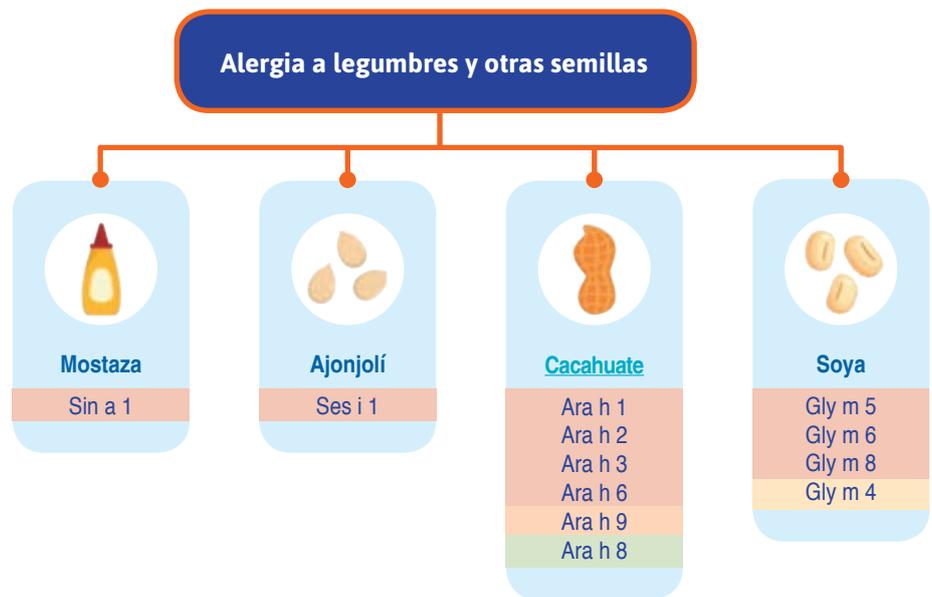
Puntos clínicos clave



- En un paciente con sensibilización a un alimento **sin** síntomas tras su ingesta (ya sea en vida real o en prueba de provocación) recomendamos **no** indicar dieta de exclusión y consumir el alimento con frecuencia (al menos tres veces a la semana) si es que es del gusto del paciente, con el fundamento de mantener o inducir una tolerancia inmunológica.
- El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 3).

Figura 3:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a las legumbres y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.



Sensibilización positiva a:	Solicitar IgE específica a	En caso de resultado positivo, el riesgo reacción es:	Indicación
Ajonjolí	Ses i 1	Grave	Dieta de exclusión
Cacahuate	Ara h 1, Ara h 2/6, Ara h 3	Grave	Dieta de exclusión
	Ara h 9	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores. Valorar tolerancia a otros frutos secos, nueces, drupas.
	Ara h 8	Nula a poca relevancia clínica	Buscar sensibilización primaria a polen.
Soya	Gly m 5, Gly m 6, Gly m 8	Grave	Dieta de eliminación
	Gly m 4 (a pesar de ser PR-10, se asocia a gravedad)	Moderado	Valorar tolerancia y advertir cofactores, evitar bebidas de soya
Mostaza	Sin a 1	Grave	Dieta de eliminación

Descripción general

A este grupo de alimentos corresponden las verdaderas nueces (avellana, nuez pecana, nuez de macadamia y nuez de Castilla), las drupas (almendra, pistache, nuez de la India) y las frutas ensuladas (nuez de Brasil). Pueden ser referidos como “frutos secos” y quedan excluidos las leguminosas. Las drupas son frutos de tipo carnoso o fibroso en cuyo interior se encuentra un endocarpio que llamamos habitualmente “hueso” que en realidad es su semilla. Ejemplos de estas semillas comestibles son el coco, la almendra, la nuez de la India (anacardo) y el pistache.

Alergenos

La mayoría de los alergenios de los frutos secos corresponde a proteínas de almacenamiento de semillas, incluidas las vicilinas (globulinas 7S), las albúminas 2S y las legumbres (globulinas 11S). Otros alergenios incluyen las profilinas, PR-10 y nsLTP, que se consideran panalergenios y tienen una alta reactividad cruzada mediada por IgE con el polen y los homólogos de los alimentos.⁴⁴

Los alergenios contenidos corresponden, en su mayoría, a proteínas de almacenamiento y se ha demostrado reactividad cruzada clínicamente relevante entre ellas.^{45,46} Pertenecen a la familia de las prolaminas (Cor a 8 y 14, Jug r 1 y 3, Ana o 3, Ber e 1) y cupinas (Jug r2, Cor a 9), las cuales se caracterizan por ser resistentes al calor y a la digestión y se asocian la mayoría de las veces a síntomas graves. Como derivan de fuentes alérgicas del reino vegetal, también están compuestos por alergenios de reactividad cruzada como homólogos de Bet v-1 (Cor a 1), profilinas (Cor a 2, Pru du 4), los cuales son lábiles al calor y a la digestión y son generalmente bien tolerados por los pacientes; en este escenario el sensibilizador primario es un aeroalergeno. En México hay publicaciones sobre el perfil de sensibilización al extracto alérgico total de algunas nueces de árbol, donde destacan algunas como la avellana y la almendra. Pero no contamos con estudios que describan el perfil molecular. Recientemente se han descrito nuevas familias alérgicas presentes únicamente en algunas nueces como la taumatina y la proteína ribosomal P2 en las almendras, la proteína similar a la legumina en la nuez de Castilla, y la superóxido dismutasa del pistache. Al igual que en las legumbres, las oleosinas en las nueces de árbol representan un reto diagnóstico, ya que pueden estar subrepresentados en los extractos acuosos, por lo que en la actualidad no se cuenta con pruebas diagnósticas para su determinación y por lo tanto, tampoco se conoce su relevancia clínica (Tabla 4).

Alergenicidad

En poblaciones estudiadas se ha demostrado que con la edad un paciente monosensibilizado puede adquirir nuevas sensibilizaciones. En un paciente con antecedente de manifestaciones clínicas y en quien se demuestra una sensibilización positiva a ciertos alergenios, en distintas poblaciones se ha establecido un valor de corte superior al que se ha demostrado un valor predictivo positivo suficiente para poder obviar la prueba de provocación (ya que es muy probable que presenten síntomas sistémicos), por lo que debe indicarse dieta de exclusión al alimento. Las pruebas de sensibilización alérgica *in vivo* utilizan extractos estandarizados y no estandarizados (alimento) teniendo una precisión clínica general buena con un VPP de 60-95% y VPN de 42 a 96%.⁴⁷⁻⁴⁹

La justificación para realizar IgEs es confirmar la presencia de “alergia específica” y examinar la posibilidad de cosensibilización, reactividad cruzada y evaluar el riesgo de una reacción grave. A pesar de que la alergia a los frutos secos es poco frecuente en comparación con otros alimentos, su prevalencia toma importancia entre pacientes con síndrome de polen-alimento (específicamente Cor a1 y Jug r5 representa 90% de sensibilización de avellana y nuez en Europa y América respectivamente). Por el contrario, en el caso de alergia

Tabla 4: Descripción de alérgenos derivados de nueces, frutos secos y drupas.

Componente molecular	Género-especie (nombre común)	Familia	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Ana o 2	<i>Anacardium occidentale</i> (nuez de la India)	11S globulinas (legumina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX (r) ISAC	Q8GZP6
Ana o 3		Superfamilia prolamina 2S albúmina/conglutina	Proteínas de depósito	Predictor de anafilaxia IgE > 2kUA/L tiene un valor predictivo positivo de 95% para anafilaxia	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q8H2B8
Ber e 1	<i>Bertholletia excelsa</i> (nuez de Brasil)	Superfamilia prolamina 2S albúmina/conglutina	Proteínas de depósito	Predictor de anafilaxia Marcador de gravedad	ALEX	P04403
						
Cor a 1		PR-10	Ligando lipofílico	Aeroalérgeno Marcador de sensibilización especie-específica Abundante en polen y semillas	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q08407
Cor a 8	<i>Corylus avellana</i> (avellana)	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Transporte citoplasmático de lípidos y creación de la cutícula de la planta	Marcador de reacción grave Más prevalente en población mediterránea	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	4XUW_A
Cor a 9		11S globulinas (legumina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	Q8W1C2
Cor a 11		7S globulinas (vicilina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	Q8S4P9
Cor a 14		Superfamilia prolamina 2S albúmina/conglutina	Proteínas de depósito	Predictor de anafilaxia IgE > 48 kUA/L: valor predictivo positivo del 90% para anafilaxia IgE < 0.02 kUA/L: valor predictivo negativo del 95% para prueba de provocación negativa y es marcador de tolerancia	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	D0PWG2
Jug r 1	<i>Juglans regia</i> (nuez de Castilla)	Superfamilia prolamina 2S albúmina/conglutina	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P93198
Jug r 2		7S globulinas (vicilina)	Proteínas de depósito	Predictor de anafilaxia	ALEX	Q9SEW4
Jug r 3		Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Transporte citoplasmático de lípidos y creación de la cutícula de la planta	Marcador de reacción grave	ALEX (r) ImmunoCAP (n) ISAC	C5H617
Jug r 4		11S globulinas (legumina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	Q2TPW5
Jug r 6		7/8S globulinas (vicilina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	A0A2I4E5L6
Mac i 1	<i>Macadamia integrifolia</i> (nuez de macadamia)	Superfamilia prolamina 2S albúmina/conglutina	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	Q9SPL3
						
Pis v 1	<i>Pistacia vera</i> (pistache)	Superfamilia prolamina 2S albúmina/conglutina	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	B7P072
Pis v 2		11S globulinas (legumina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	B7P073
Pis v 3		7/8S globulinas (vicilina)	Proteínas de depósito	Marcador de reacción grave	ALEX	B4X640

alimentaria tipo I (vía gastrointestinal) se cree que las nsLTP son alérgenos importantes en el área mediterránea, lo que se ha descrito para la avellana (Cor a8), la nuez de Castilla (Jug r3) y la almendra (Pru du3) probablemente por el papel que parecen tener como sensibilizador primario el melón y la artemisa (Pru p3 y Art v3). En el caso de reacciones clínicas graves (anafilaxia) se deberán solicitar proteínas derivadas de la familia almacenamiento de semillas (Albumina 2S, globulinas 11s y vicilinas 7s). Hasta la fecha la sensibilización a albúminas 2S de nuez de la India (Ana o 3), pistacho (Pis v 1) y sésamo (Ses i 1) parecen ser un marcador fiable de sensibilización clínicamente relevante. En el caso de la avellana se solicitan Cor a 14 y Cor a 9 para separar la alergia primaria de la sensibilización únicamente por Cor a 1 y en el caso de la nuez se podría ensayar IgEs para Jug r1.⁵⁰

La mayoría de los estudios para la inmunoterapia oral se han realizado para el cacahuate, mientras que para los frutos secos son escasos.⁵¹ Existe un ensayo aleatorizado por Andorf y colaboradores evidenciando efectos favorables de la ITO (inmunoterapia oral) en varios frutos secos (almendra, nuez de la India, avellana, nuez y ajonjolí) en combinación con omalizumab.⁵²

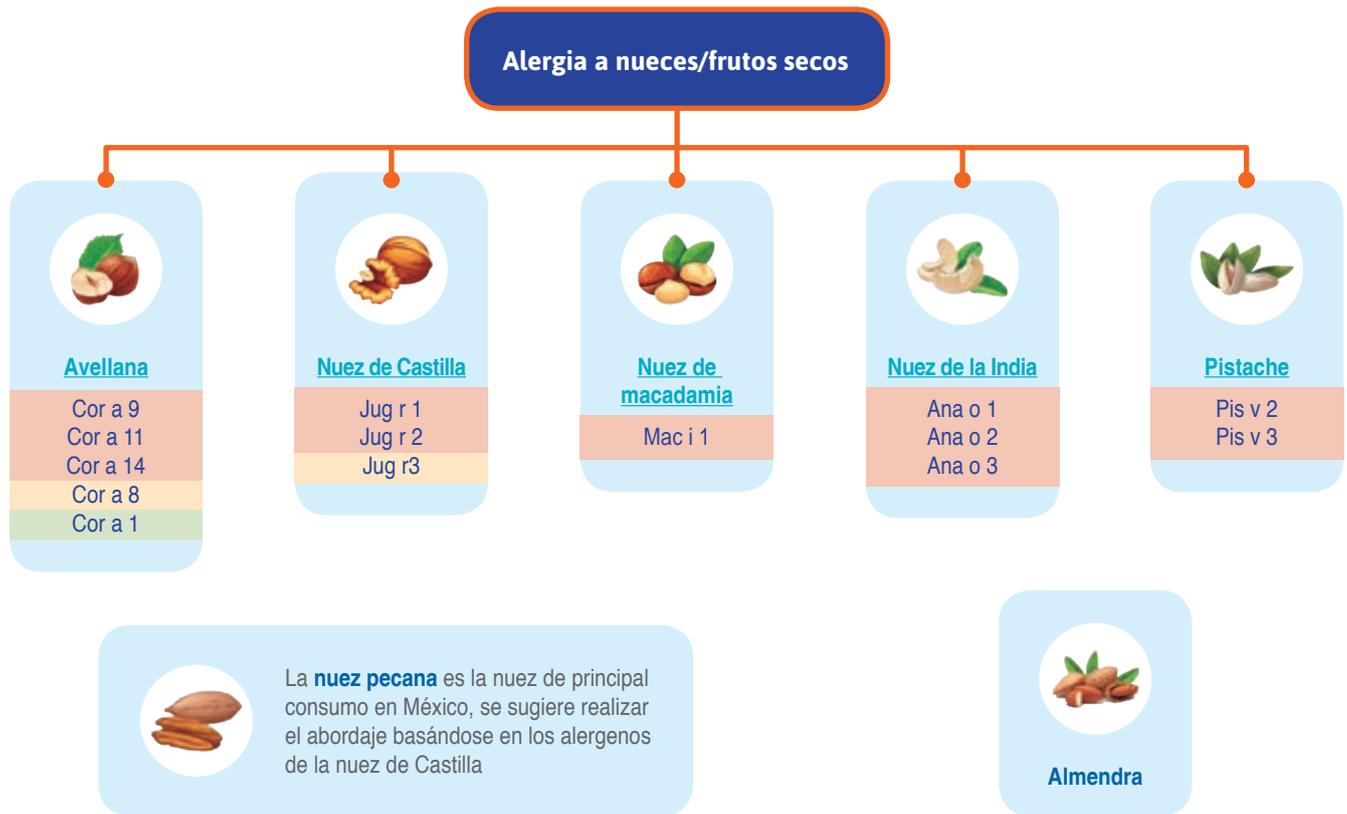
Reactividad cruzada

La reactividad cruzada es alta entre la nuez de la India y el pistache, que son miembros de la familia *Anacardiaceae*, y entre la nuez de Castilla y la nuez pecana, que son miembros de la familia *Juglandaceae*.⁵³ En el caso de las semillas, pocos estudios han investigado la reactividad cruzada de las semillas entre sí o con otros alimentos. Se cree que el ajonjolí puede tener cierta reactividad con kiwi, maní, semilla de amapola, grano de centeno y algunas nueces. En la semilla de calabaza se ha visto reactividad cruzada a alimentos pertenecientes a la familia *Rosaceae* a pesar de que pertenezca a las *Cucurbitaceae*.⁵⁴

1. En un paciente con alergia a una nuez o drupa debe interrogarse alergia a otras nueces, a legumbres y a semillas.
2. Generalmente el paciente presenta reactividad clínica a:
 - a. Cluster 1. Nuez pecana, nuez de Castilla, macadamia y avellana.
 - b. Cluster 2. Nuez de la India, pistache, almendra.
3. En un paciente con sensibilización a un alimento, sin síntomas tras su ingesta (ya sea en vida real o en prueba de provocación), recomendamos **no** indicar dieta de exclusión y consumir el alimento con frecuencia (al menos tres veces a la semana) si es que es del gusto del paciente, con el fundamento de mantener o inducir una tolerancia inmunológica.
4. La sensibilización a homólogos de Bet v 1 como Cor a 1 y Jug r 5 ocurre principalmente en la población adulta y a menudo resulta en síntomas nulos o leves. La sensibilización a nsLTPs como Cor a 8, a 2S albúmina (Cor a 14) se asocia con reacciones alérgicas graves y tales síntomas también se pueden presentar por las albúminas 2S de otros frutos secos y semillas de árbol (por ejemplo, Jarra r 1, Ana o 3, Ses i 1).
5. La cosensibilización y la reactividad cruzada *in vitro* a menudo no son clínicamente relevantes, pero puede ocurrir reactividad cruzada *in vivo*, por lo que hay que interrogar síntomas con otras legumbres, nueces y semillas.
6. En nuestro país la que más se consume es la nuez pecana, por la alta homología estructural se puede realizar el abordaje molecular del paciente solicitando proteínas alérgicas de la nuez de Castilla.
7. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 4).

Puntos clínicos clave





Sensibilización positiva a:	Solicitar IgE específica a	Riesgo reacción	Indicación
Avellana	Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14	Grave	Dieta de exclusión
	Cor a 8	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores Riesgo de reacción con nuez de Castilla y nuez pecana Valorar tolerancia a otros frutos secos, legumbres, drupas
	Cor a 1	Nula a poca relevancia clínica	Buscar sensibilización primaria a polen
Nuez de Castilla	Jug r 1, Jug r 2	Grave	Dieta de exclusión Riesgo de reacción con nuez pecana y avellana
	Jug r 3	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores Riesgo de reacción con nuez pecana y avellana Valorar tolerancia a otros frutos secos, legumbres, drupas
Nuez de macadamia	Mac i 1	Grave	Dieta de exclusión Riesgo de reacción con nuez de castilla, pecana y avellana
Nuez de la India	Ana o 3, Ana o 1, Ana o 2	Grave	Dieta de exclusión Riesgo de reacción con pistache
Pistache	Pis v 2, 3	Grave	Dieta de exclusión Riesgo de reacción con nuez de la India

Figura 4: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a nueces, frutos secos y drupas y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Alcances de la alergia molecular

En los últimos años se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos para determinar la eficacia y seguridad de la ITA para cacahuete y nueces. Los avances en la alergia molecular han permitido el desarrollo de alérgenos recombinantes y péptidos hipoalérgicos que prometen ser mejor tolerados en los pacientes.⁵⁴

Descripción general

En pacientes adolescentes y adultos, la mayor parte de los alimentos “alérgicos” derivan de plantas. Las frutas y verduras representan gran parte de estos alimentos, pero es muy importante diferenciar una sensibilización primaria de aquella por reactividad cruzada a aeroalérgenos. Para iniciar el abordaje del paciente con alergia a frutas o verduras es importante considerar que el *prick by prick* puede arrojar mejor información que la IgE específica al extracto (tanto extractos comerciales para prueba cutánea como diagnóstico *in vitro*), ya que los extractos alérgicos comercialmente disponibles son útiles para demostrar sensibilización a alérgenos termoestables, no así a los alérgenos termolábiles. El diagnóstico molecular puede ser de gran impacto para mejorar la especificidad del abordaje diagnóstico.

Alergenos

La mayoría de los alérgenos de las frutas y verduras pertenecen a las familias alérgicas: nsLTP, PR-10/homólogos de Bet v 1 y profilinas.⁵⁵ De éstas, las nsLTP corresponden a proteínas resistentes al calor y a la digestión, por lo que lo más probable es que el paciente sensibilizado no tolere formas crudas ni cocidas/horneadas del alimento; pueden asociarse a reacciones graves. Por otro lado, las PR-10 y las profilinas son lábiles al calor y a la digestión, por lo que lo más probable es que el paciente tolere formas cocidas, horneadas o incluso la fruta/verdura pelada (ya que en la cáscara puede estar presente mayor concentración del alérgeno) (Tabla 5).

Correspondientes a las frutas, el kiwi contiene PR-10, nsLTP, profilina y proteínas similares a la taumatina con actividad alérgica y otras con menor actividad alérgica como la fitocistatina, kiwellina, pectinmetilesterasa y su inhibidor, una importante proteína de látex, que pertenece a la superfamilia Bet v 1, albúminas 2S y globulinas 11S localizadas en las semillas. La actinidina se expresa abundantemente en los kiwis verdes, su nivel de expresión y actividad alérgica es mucho menor en kiwis dorados y en ciertos cultivares de kiwis. La familia Rosaceae incluye muchas frutas comestibles, manzana, cereza y durazno pertenecientes a homólogos Bet v 1 (Pru p 1, Mal d 1) de la manzana, profilinas (Pru p 4, Mal d 4), nsLTP (Pru p 3, Mal d 3), proteína gibelina (Pru p 7) y proteínas similares a la taumatina (Mal d 2). El plátano contiene además beta-1,3 glucanasa (Mus a5-PR2) y la quitinasa de clase I (PR-3), ambas degradan las paredes fúngicas y el exoesqueleto de los insectos. Los alérgenos del plátano contribuyen a la reactividad cruzada con los alérgenos del látex. Las proteínas de la papaya con actividad alérgica son papaína (alérgeno mayor, Car p 1), quimopapaína, caricaína (proteína 3 de papaya) y una glicilendopeptidasa (proteína 4 de papaya); todas son endopeptidasas de cisteína.

El apio, la zanahoria, el anís y el hinojo pertenecen a la misma familia vegetal, la de las umbelíferas, de la que también forman parte el perejil y el eneldo. Se han identificado múltiples alérgenos implicados: Dau c 1 (zanahoria) Api g 1 (apio) representan los alérgenos principales, pero no son los únicos; éste último pertenece Api g2 (nsLTP tipo 1), presentes en el tubérculo del apio. El Api g4 (profilina), Api g 5 (flavoproteína) Api g 7 (proteína similar a defensina 1), Api g 6 (nsLTP tipo 2) presentes en el tallo del apio. La alergia al apio está altamente asociada con sensibilización al polen de abedul y artemisa conocida como abedul-artemisa-apio-síndrome. Del tomate (*Solanum lycopersicum*) se ha identificado como alérgenos menores la profilina (Sola l 1), beta-

Tabla 5: Descripción de alérgenos derivados de frutas y verduras.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Act d 1	 <i>Actinia deliciosa</i> (kiwi)	Proteasa de cisteína similar a papaína	Proenzimas esenciales para regular la actividad enzimática y el plegamiento correcto de proteínas sintetizadas	Marcador de gravedad No ha demostrado reactividad cruzada con otros alérgenos de la misma familia	ALEX (n) ISAC	P00785
Act d 2		Proteína similar a la taumantina (TLP) PR-5 (proteína relacionada con patógenosis-5)	Síntesis a partir de estrés y asociada a la regulación del desarrollo de las frutas (sobre todo en maduración)	Estable ante pH bajo y resistente al calor Relacionada al consumo de frutas crudas y procesadas	ALEX (n) ISAC	P81370
Act d 5		Kiwelina	Sin clasificar	Alergicidad en investigación	ALEX (n) ISAC	P84527
Act d 8		Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patógenosis-10)	Defensa de la planta Se expresan en altas concentraciones en tejidos reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Las manifestaciones habituales son síntomas orofaríngeos locales (SAO) Paciente con sensibilización a fagales e IgE a Bet v 1 puede desarrollar sensibilización cruzada a Act d 8	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	D1YSM5
Act d 10	 <i>Apium graveolens</i> (apio)	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patógenosis-(PR-14)	Marcador de riesgo de reacciones Advertir cofactores	ALEX	P86137
Api g 1		Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patógenosis-10)	Defensa de la planta Se expresan en altas concentraciones en tejidos reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	A diferencia de otras PR-10 se ha asociado a reacciones sistémicas Papel de cofactores Termolábil y lábil al pH	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P49372
Api g 2		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patógenosis-(PR-14)	Marcador de gravedad	ALEX	E6Y8S8
Api g 6		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patógenosis-(PR-14)	Marcador de gravedad	ALEX	P86809
Cuc m 2	 <i>Cucumis melo</i> (melón)	Profilina	Proteína citosólica. Función: unión a la actina monomérica (actina G) esencial para la polimerización de actina para el movimiento celular, citoquinesis y señalización	Alergeno menor Panalergeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimento	ALEX	Q5FX67
Dau c 1	 <i>Daucus carota</i> (zanahoria)	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patógenosis-10)	Defensa de la planta Se expresan en altas concentraciones en tejidos reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	A diferencia de otras PR-10 se ha asociado a reacciones sistémicas Papel de cofactores Termolábil y lábil al pH	ALEX	O04298
Fra a 1	 <i>Fragaria ananassa</i> (fresa)	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patógenosis-10)	Defensa de la planta Se expresan en altas concentraciones en tejidos reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Lábil frente al calor y la digestión Sugiere una alergia a la fresa relacionada con el polen de abedul Asociado a reacciones locales. La fresa cocida puede resultar tolerable	ALEX	Q5ULZ4
Fra a 3		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patógenosis-(PR-14)	Marcador de gravedad	ALEX	Q8VX12

Continúa **Tabla 5: Descripción de alérgenos derivados de frutas y verduras.**

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Mal d 1	<i>Malus domestica</i> (manzana) 	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Defensa de la planta Se expresan en altas concentraciones en tejidos reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Lábil frente al calor y la digestión Sugiere una alergia a la manzana relacionada con el polen de abedul Asociado a reacciones locales. La manzana cocida puede resultar tolerable	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P43211
Mal d 2		Proteína similar a la taumantina (TLP) PR-5 (proteína relacionada con patogénesis-5)	Síntesis a partir de estrés y asociada a la regulación del desarrollo de las frutas (sobre todo en maduración)	Estable ante pH bajo y resistente al calor Relacionada al consumo de frutas crudas y procesadas	ALEX	Q5FX67
Mal d 3		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Frecuentemente asociado a reacciones sistémicas y reacciones graves, así como a síndrome de alergia oral. Es estable frente al calor y la digestión, por lo que existe riesgo de sufrir también reacciones a alimentos cocinados Sensibilización múltiple a rosáceas	ALEX (r) ImmunoCAP	Q5J026
Pru p 1	<i>Prunus persica</i> (durazno) 	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Defensa de la planta Se expresan en altas concentraciones en tejidos reproductivos: polen, semillas, frutos Función enzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Frecuentemente asociado a síntomas locales como síndrome de alergia oral. Es un marcador de reactividad cruzada con polen de abedul. Es una proteína termolábil, por lo que los alimentos cocinados son tolerados frecuentemente	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q2I6V8
Pru p 3		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Frecuentemente asociado a reacciones sistémicas y reacciones graves, así como a síndrome de alergia oral. Es estable frente al calor y la digestión, por lo que existe riesgo de sufrir también reacciones a alimentos cocinados Sensibilización múltiple a rosáceas	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P81402
Pru p 4		Profilina	Proteína de unión a actina	Raramente asociado a síntomas clínicos, pero puede causar reacciones, incluso graves en una minoría de pacientes. Presente en plantas y en alimentos de origen vegetal asociada a un amplio espectro de reacciones cruzadas. Es un marcador de sensibilización a profilinas	(r) ImmunoCAP	Q8GT40
Pru p 7		Familia GASA/SNAKIN Proteína reguladora de la giberelina	La expresión de estas proteínas es inducida por la hormona giberelina Papel en regulación hormonal, desarrollo, homeostasis óxido-reducción y defensa	Termoestable Marcador de gravedad Se asocia al síndrome de cípré-durazno/cítricos asociado a cofactores	(r) ImmunoCAP	P86888
Sola l 6	<i>Solanum lycopersicum</i> (jitomate) 	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Marcador de gravedad	ALEX	A0A3Q7F7X3
Vit v 1	<i>Vitis vinifera</i> (uva) 	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Marcador de gravedad	ALEX	Q850K5

fructofuranosidasa (Sola I 2) y ciclofilina (Sola I 5) y alergeno mayor la PR-10 (Sola I 4). Las nsLTP tipo 1 (Sola I 3, Sola I 7) y tipo 2 (Sola I 6), de los cuales se conoce poco sobre su actividad alérgica.⁵⁶

Del aguacate (*Persea americana*) la mayoría de ellos descritos relacionados con el síndrome látex-fruta. Se han identificado pocos alérgenos del aguacate: Pers a 1 (endoquitinasa de clase 1) y Pers a 4 (profilina).⁵⁷ Los alérgenos de la papa se pueden agrupar en dos: grupo 1 (inhibidores de la proteasa), denominado P1 y el grupo 2 que contiene patatina denominado P2. La hipersensibilidad a la papa cruda probablemente se deba a la patatina, que es la principal proteína de almacenamiento de los tubérculos de patata; sin embargo, hay escasa información sobre los potenciales alérgicos de la papa. Aún se necesitan más estudios en este ámbito.⁵⁸

Alergenicidad

La clínica de los pacientes puede ser muy variable, ya que depende de la proteína alérgica, de cofactores y del método de preparación, entre otros. Dependiendo de la familia alérgica a que pertenezcan, la alergenicidad dependerá de su presentación al comerla: cruda o cocida y la parte de la fruta que se ingiera: piel, pulpa y semillas. En nuestro país hay estudios epidemiológicos sobre sospecha a alergia alimentos (basados en autopercepción por pacientes o familiares de pacientes).⁵⁹ Asimismo, hay publicaciones sobre el perfil de sensibilización al extracto alérgico total de los alimentos, donde destacan algunas frutas y verduras (como manzana, durazno, jitomate, fresa, kiwi).⁶⁰ En México no contamos con estudios sobre el perfil de sensibilización molecular. La mayor parte de las veces, la sensibilización inicial es dada vía inhalada en el paciente con alergia respiratoria, posteriormente el paciente desarrolla síntomas inducidos tras la ingesta del alimento que contiene proteínas homólogas al alergeno primario.⁶¹ A la fecha no se cuenta con suficiente información para establecer conclusiones sobre el perfil de sensibilización a ciertos alérgenos de los alimentos en frutas y verduras en correlación con la gravedad de las reacciones. La papa (*Solanum tuberosum*) es el cuarto cultivo alimentario más importante del mundo después de trigo, arroz y maíz. Se ha demostrado que su proteína es igual de nutritiva que las proteínas del huevo y la soya, y puede usarse como fuente de lisina, por lo que puede considerarse un buen sustituto de los productos de trigo. La alergia a la papa es razonablemente rara, aunque algunas publicaciones han reportado que su consumo cocido o la exposición a la papa cruda (al pelarlas) puede provocar reacciones alérgicas que van desde locales hasta la anafilaxia. La razón principal por la que la papa es hipoalérgica (comparada con el trigo) se debe posiblemente a la digestibilidad de proteínas en el tracto gastrointestinal o a la alteración del sitio de unión de IgE en la presencia de sales.

Reactividad cruzada

Debido a la alta reactividad cruzada entre las proteínas PR-10, las profilinas y los nsLTPs, los alérgenos correspondientes derivados del durazno generalmente se aplican para enfoques de diagnóstico en todo tipo de las alergias a otras frutas de las rosáceas.

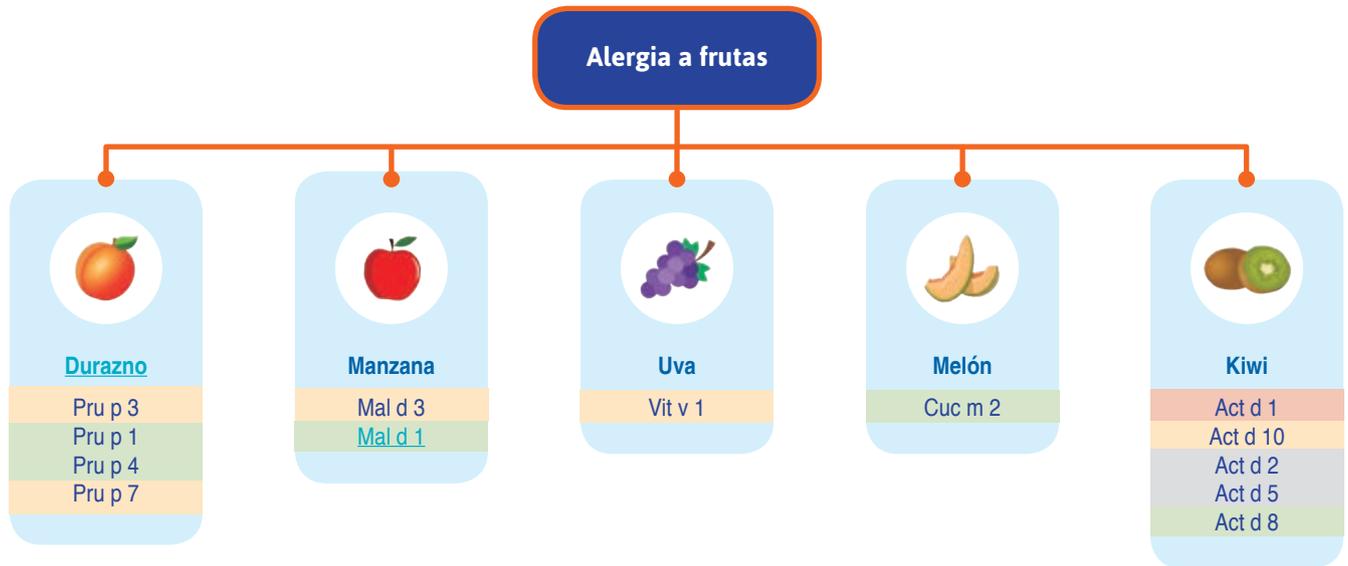
El síndrome "polen-fruta" es un tipo de reacción alérgica de contacto relacionada con la reactividad cruzada entre el polen y alimentos de origen vegetal, requiere una sensibilización previa a un alergeno inhalante en lugar de una sensibilización directa a una proteína alimentaria específica. Los principales antígenos son la familia PR-10, profilinas, nsLTP y recientemente se ha descrito el papel de las giberelinas.⁶²

Alergeno inhalado: nsLTP, PR-10, profilinas de polen.

Alergeno ingerido: frutas y/o verduras.

1. Es importante destacar que aun cuando la sensibilización demostrada es a los alérgenos termolábiles (PR-10 y profilinas) donde generalmente las reacciones son locales y leves, se han descrito casos donde el papel de los cofactores que pueden incrementar la alergenidad.⁶³ Algunos comúnmente descritos son: la cantidad y forma de alérgeno ingerido (p. ej. jugo de verduras), la exposición ambiental al alérgeno inhalado (época de polinización), consumo concomitante de medicamentos (ej. AINEs, inhibidores de bomba de protones), ejercicio aeróbico, entre otros.

Puntos clínicos clave



Sensibilización positiva a:	Solicitar IgE específica a	Riesgo reacción	Indicación
Durazno	Pru p 3	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores. Valorar tolerancia a otras frutas y verduras.
	Pru p 7	Potencialmente grave	Valorar síntomas y sensibilización a cupresáceas.
	Pru p 1, Pru p 4	Nula a poca relevancia clínica	Buscar sensibilización primaria a polen.
Kiwi	Act d 1	Grave	Dieta de exclusión
	Act d 10	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores. Valorar tolerancia a otras frutas y verduras.
Manzana	Mal d 3	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores. Valorar tolerancia a otras frutas y verduras.
	Mal d 1	Nula a poca relevancia clínica	Buscar sensibilización primaria a polen.
Melón	Cuc m 2	Nula a poca relevancia clínica	Buscar sensibilización primaria a polen.
Uva	Vit v 1	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores. Valorar tolerancia a otras frutas y verduras.

Figura 5A: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a frutas para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Puntos clínicos clave



2. En un paciente con alergia a frutas y/o verduras debe interrogarse la intensidad de los síntomas, la forma de preparación del alimento y si es reproducible con otros alimentos, posteriormente se recomienda determinar la sensibilización al alérgeno y poder así emitir las indicaciones terapéuticas.
3. La alergia a frutas y verduras puede deberse a la sensibilización cruzada con alérgenos del polen o a sensibilización primaria a alérgenos alimentarios. Frecuentemente la sensibilización *in vitro* no siempre coincide con el cuadro clínico y carece de relevancia clínica, por lo que es importante poder realizar pruebas de exposición controlada para hacer un correcto diagnóstico y que los pacientes tengan una dieta lo menos limitante posible.
4. En un paciente con sensibilización a un alimento, sin síntomas tras su ingesta (ya sea en vida real o en prueba de provocación) recomendamos **no** indicar dieta de exclusión.
5. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 5A y B).

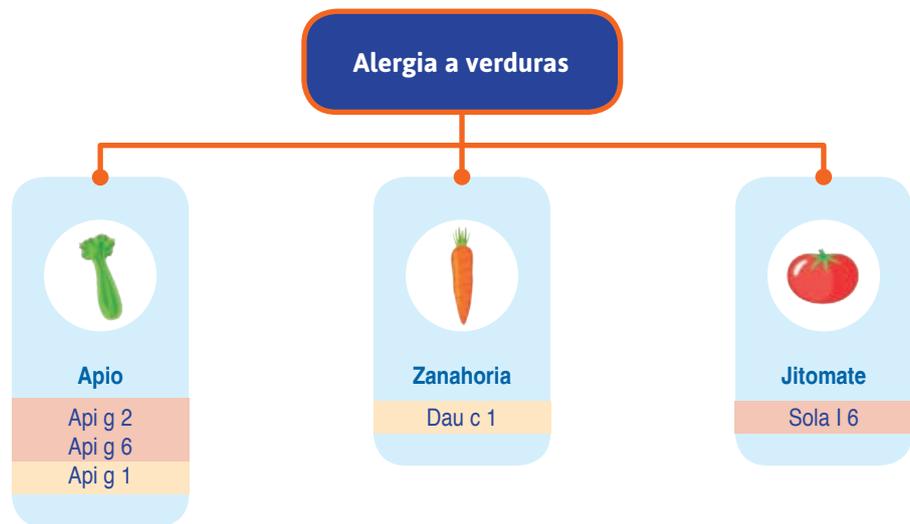


Figura 5B:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a verduras para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Sensibilización positiva a:	Solicitar IgE específica a	Riesgo reacción	Indicación
Apio	Api g 2 o Api g 6	Grave	Dieta de exclusión
	Api g 1 (A pesar de ser PR-10, se asocia a gravedad)	Potencialmente grave	Advertir cofactores* Valorar tolerancia a otras frutas y verduras
Zanahoria	Dau c 1 (A pesar de ser PR-10, se asocia a gravedad)	Potencialmente grave	Advertir cofactores* Valorar tolerancia a otras frutas y verduras
Jitomate	Sola I 6	Grave	Dieta de exclusión

* Se sugiere emitir recomendaciones de acuerdo a los niveles de sigE y cofactores incluyendo época de polinización, ejercicio aeróbico y al aire libre, consumo de AINE, bebidas tomadas (jugos) y sobre todo jugos comerciales.

Alcances de la alergia molecular

La inmunoterapia con alérgeno ha demostrado que mejora la sintomatología respiratoria. Los resultados en cuanto a la mejoría en la tolerancia de alimentos que generan el síndrome de reactividad cruzada aeroalérgenos-alimentos es inconsistente. Recientemente se ha innovado en inmunoterapia para nsLTP con resultados esperanzadores.

6. FUENTE ALERGÉNICA: CEREALES Y SEMILLAS

Descripción general

Ceres hace referencia al nombre en latín de la diosa de la agricultura. Los cereales derivan de la cosecha del grano de los pastos (familia botánica *Poaceae*). Representan el principal grupo de alimentos de consumo humano y destacan por su alto contenido en hidratos de carbono, fibra y proteína de origen vegetal. La forma de consumo puede ser en granos, en harina, en pasta, en sémola e incluso bebible. Recientemente se han descrito reacciones adversas tras el consumo de cereales que son mediadas por mecanismos inmunológicos, dentro de las que destacan la alergia y la enfermedad celíaca. Esta última representa una enfermedad autoinmune y grave con anticuerpos dirigidos tanto al gluten (antigliadina presente en trigo, cebada y centeno) y al tejido gastrointestinal (antitransglutaminasa tisular y antiendomiso). Para el abordaje de pacientes con alergia a los cereales, el diagnóstico molecular representa una herramienta de gran utilidad, ya que distingue sensibilización verdadera de reactividad cruzada, sobre todo en pacientes que padezcan alergia respiratoria con sensibilización al polen de pastos. Dentro de la alergia alimentaria a los cereales, la alergia al trigo es una de las más importantes a nivel mundial, siendo muy común en pacientes pediátricos, ya que los alimentos a base de trigo representan una importante fuente de energía, fibra dietética y micronutrientes.⁶⁴

Alergenos

Dentro de sus componentes responsables de los síntomas asociados a la hipersensibilidad o alergia al trigo, destacan las proteínas los carbohidratos no digeribles y proteínas (albúminas, globulinas, gliadinas y gluteínas).⁶⁵ El gluten con la prolamina (con alto contenido en prolina) junto con la gliadina representan 80% de las proteínas del trigo.⁶⁶ Las prolaminas se localizan en otras semillas como maíz y cebada. La gliadinas monoméricas están formadas por tres grupos: α/β -gliadinas, γ -gliadinas y ω -gliadinas. Las gluteninas poliméricas se clasifican en moléculas de alto peso molecular y de bajo peso molecular.⁶⁷ La proteína causante de la alergia al trigo es la albúmina/globulina. También se ha demostrado que las personas con alergia al trigo están sensibilizadas a las globulinas α/β , γ , ω y a la glutenina de alto y bajo peso molecular.⁶⁸

En el trigo se han identificado diferentes alérgenos del trigo, dependiendo de su solubilidad pueden dividirse en prolaminas insolubles como Tri a 14 (nsLTP del trigo), proteínas solubles en alcohol como las globulinas α/β , γ , ω Tri a 19 (gliadina) y la glutenina de alto y bajo peso molecular; éstos representan los alérgenos principales que hasta el momento de han identificado en los pacientes. Forman parte de familias de proteínas que son estables al calor y a la digestión, por lo que en caso de demostrarse en contexto clínico del paciente, debe indicarse dieta de exclusión (*Tabla 6*).

Las secalinas γ -70 y γ -35 en el centeno y la hordeína γ -3 en la cebada reaccionan de forma cruzada con la gliadina ω -5, por lo que se sugiere que el centeno y la cebada pueden provocar síntomas en pacientes con anafilaxia dependiente del trigo e inducida por el ejercicio.⁶⁹ Recientemente también se ha descrito el potencial alérgico de otras proteínas como alfa-purotioninas de trigo, centeno y cebada.⁷⁰

Tabla 6: Descripción de alérgenos derivados de cereales y semillas.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Fag e 2	<i>Fagopyrum esculentum</i> (trigo sarraceno o alforfón) 	Superfamilia de prolaminas 2S albúmina, inhibidor de tripsina/ conglutina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Sensibilización puede ser inhalada Resistente a digestión gástrica Su sensibilización es marcador de gravedad	ALEX (n) ISAC	Q2PS07
Pap s	<i>Papaver somniferum</i> (semilla de amapola) 	Superfamilia de prolaminas 2S albúmina, inhibidor de tripsina/ conglutina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alergeno mayor Resistente a digestión gástrica Su sensibilización es marcador de gravedad	ALEX	—
Sin a 1	<i>Sinapis alba</i> (mostaza) 	Superfamilia de prolaminas 2S albúmina, inhibidor de tripsina/ conglutina	Proteína de almacenamiento y principal componente de las semillas	Alergeno mayor Resistente a digestión gástrica Su sensibilización es marcador de gravedad	ALEX	P15322
Tri a 14		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Marcador de gravedad	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	D2T2K2
Tri a 19	<i>Triticum aestivum</i> (trigo) 	Omega-5 gliadina	Proteína almacenadora de semillas Son proteínas no solubles, pero disueltas prontamente en los ácidos estomacales y son consideradas como verdaderos alérgenos alimenticios	Relacionada con Anafilaxia Inducida por el ejercicio dependiente de trigo. marcador de riesgo en niños con alergia al trigo ingerido	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q402I5
Tri a A_Tl		Inhibidor de alfa amilasa/tripsina	Es un factor de riesgo de síntomas de alergia, tanto con trigo crudo como cocinado, sobre todo si tras comerlo se realiza ejercicio	Tri a a/TL se relaciona con anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente del trigo Algunos panaderos han mostrado unión de IgE al alérgeno recombinante por ImmunoCAP	ALEX (n) ISAC	NA
Zea m 14	<i>Zea mays</i> (maíz) 	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Marcador de gravedad, relacionado con síntomas sistémicos	ALEX	P19656

La mostaza se prepara principalmente de las semillas derivadas de la planta *Sinapis alba*, la cual pertenece a los crucíferos. Recientemente se ha descrito como alérgeno alimentario y debido a que el alérgeno principal Sin a 1 pertenece a la familia de las proteínas de almacenamiento, las reacciones asociadas en pacientes sensibilizados pueden ser muy graves.

Alergenicidad

La ruta de sensibilización de los cereales o semillas puede ser ingerida, inhalada (esta última es de gran relevancia para asma ocupacional y en particular asma del panadero) e incluso tópica (cosméticos que contienen proteína del suero del trigo), hay modelos experimentales que han ayudado a entenderlos.⁷¹ Hay un fenotipo de anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de trigo donde confluyen los factores: IgE específica para Tri a 19 + ingesta de alimentos que contienen trigo + ejercicio aeróbico posterior a ingesta (de cuatro a ocho horas) = anafilaxia. Se ha descrito que hasta 80% de los pacientes presentan sensibilización a Tri a 19 y el restante 20% a la glutenina de alto peso molecular; también se ha asociado con consumo de ácido acetilsalicílico como cofactor en lugar del ejercicio aeróbico.⁷²

Los trastornos asociados a la ingestión de trigo/gluten se dividen en: enfermedad celíaca, alergia al gluten/trigo y sensibilidad al gluten/trigo no celíaca.

A nivel mundial se reporta un estimado de 0.2 a 1% de pacientes con alergia al trigo.^{73,74}

No hay estudios de prevalencia de alergia a la cebada, mientras que el arroz, alimento básico en 50% de la población, presenta una prevalencia baja de alergia, entre 0.7 y 2%. La alergia al maíz se ha notificado comúnmente en países como el sur de Europa y México, donde su consumo es popularmente alto. En cuanto a la alergia al maíz, en México se reporta una prevalencia de 8.7%. La alergia al arroz es provocada por Ory s 14, una proteína LTP que tiene homología con el durazno, que genera reactividad cruzada en personas que se dedican al cultivo de arroz, quienes pueden presentar síntomas por la inhalación de polvo de arroz.⁷⁵

Reactividad cruzada

Zea m 14 corresponde a la nsLTP del maíz, la cual tiene similitud en más de 90% con la LTP del arroz.⁷⁶ Respecto a las frutas, tiene reactividad cruzada con el durazno y la manzana. Zea m 8 es la causa de reactividad cruzada con la quitinasa de clase I presente en algunos vegetales como plátano, kiwi, papaya y aguacate.⁷⁷

1. Los cereales pertenecen a la familia botánica de los pastos, por lo que muchos pacientes con alergia respiratoria y sensibilización positiva al polen de pastos pueden presentar sensibilización positiva al trigo o al maíz por reactividad cruzada. Es indispensable establecer la inducción de síntomas tras la ingesta para establecer el diagnóstico clínico de alergia alimentaria y justificar una dieta de exclusión.
2. La alergia al trigo se ve reflejada en diversos cuadros clínicos que incluyen alergia alimentaria, anafilaxia dependiente de trigo inducida por ejercicio, alergia respiratoria y urticaria de contacto; sin embargo, la sensibilización subclínica es mucho más común que la clínicamente relevante.
3. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 6).

Puntos clínicos clave



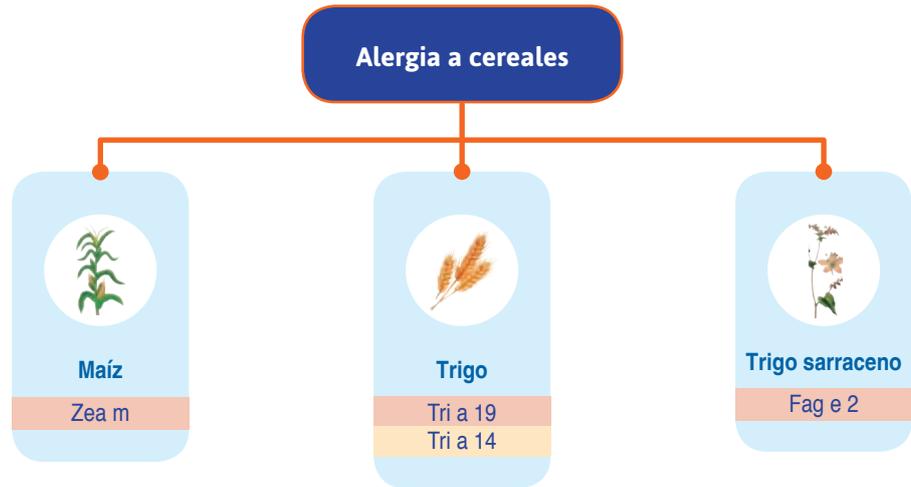


Figura 6:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a cereales y semillas y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Sensibilización positiva a:	Solicitar IgE específica a	Riesgo reacción	Indicación
Maíz	Zea m		Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores Valorar tolerancia a otras frutas y verduras Valorar sensibilización a polen de gramíneas (reactividad cruzada)
Trigo	Tri a 19	Grave	Dieta de exclusión (particularmente ejercicio = FDEIA*)
	Tri a 14	Potencialmente grave	Valorar síndrome nsLTP y advertir cofactores Baja reactividad cruzada con otras nsLTP
Trigo sarraceno	Fag e 2	Grave	Dieta de exclusión

* Food dependent exercise induced anaphylaxis (anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos).

7. FUENTE ALERGÉNICA: CARNE DE MAMÍFEROS

Descripción general

La ingesta de carne roja representa una de las principales fuentes nutricionales de hierro y proteína de origen animal. Hay una gran diversidad de presentaciones desde la ingesta de músculo “carne”, de vísceras, de carne procesada (embutidos, paté) o estabilizadores como la gelatina.

A la fecha se han descrito tres mecanismos que explican la sensibilización y subsecuente alergia alimentaria tras la ingesta de carne roja de mamíferos. El primer escenario es cuando el paciente se sensibiliza vía inhalada a la albúmina sérica de epitelios de animales, posteriormente consume carne roja de mamíferos (p. ej. carne de res, cerdo) y presenta síntomas minutos posteriores a la ingesta. Se presenta más frecuentemente tras ingesta de carne cruda como embutidos o poco cocida, ya que la albúmina sérica es termolábil. El abordaje molecular en este escenario clínico es de gran ayuda para la precisión diagnóstica. El segundo escenario es vía ingerida de la misma carne roja a la que se sensibiliza o tras ingesta de leche derivada del mamífero del que posteriormente se consume la carne (tomar leche de vaca-consumo de carne de res).

Alergenos

Los alergenos descritos en alergia a carne soja son el alfa-gal y las albúminas séricas. El Gal α 1-3Gal β 1-(3)4GlcNAc-R (α -Gal), mejor conocido como “alfa-gal” forma parte de las cadenas laterales de hidratos de carbono presentes durante la glicosilación de proteínas o lípidos de muchas otras especies con excepción de los primates y, por lo tanto, del ser humano. Algunos ejemplos de organismos que expresan alfa-gal son desde las bacterias comensales hasta mamíferos no primates (Tabla 7A).⁷⁸

Se han descrito casos de pacientes que presentan reacciones anafilácticas tras comer carnes o derivados de cerdo y se encuentran sensibilizados a la caspa de gato. La mayoría de las veces se inicia por una sensibilización a un aeroalergeno y llevando a la sensibilización cruzada con un alergeno alimentario, originando síntomas clínicos de alergia respiratoria tras exposición a la caspa de gato y posteriormente la provocación de reacciones alérgicas a la carne de cerdo. Sus s1 es una seroalbúmina que es responsable del síndrome de gato-cerdo. La seroalbúmina del gato y la seroalbúmina porcina son los alergenos de reacción cruzada, aproximadamente la mitad de los aminoácidos de la seroalbúmina felina pueden ser reconocidos como epítomos alérgicos por el sistema inmunológico, de los cuales también se encuentran presentes en la seroalbúmina porcina.

La carne fresca o la carne de cerdo seca y ahumada son de los alimentos mayormente implicados en provocar reacciones alérgicas; sin embargo, por otro lado, la carne bien cocinada, en la que es probable que el seroalbúmina se haya desnaturalizado por el calor, es poco probable que desarrolle síntomas clínicos. También se ha propuesto que la calidad del proceso digestivo en los distintos pacientes y la existencia de anticuerpos protectores de los alimentos (IgA secretora) son también posibles explicaciones de las diferencias en las manifestaciones clínicas. En algunos estudios se han reportado que entre 20 y 44% de los pacientes sensibilizados al seroalbúmina del felino presentaban IgE de reacción cruzada al seroalbúmina del porcino. Aproximadamente uno de cada tres experimentan reacciones alérgicas al seroalbúmina porcino.

Las albúminas están implicadas como un panalergeno en mamíferos y esta proteína podría ser considerada como un alergeno importante para pacientes que han desarrollado sensibilización al epitelio incluso sin contacto directo con animales. La sensibilización a la seroalbúmina de gato debe considerarse un marcador útil de una posible sensibilización

Tabla 7A: Descripción de alergenos derivados de carne de mamíferos.

Alfa-gal				
Componente molecular (abreviatura)	Nombre completo	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab r: recombinante n: natural)
α -gal Alfa-gal	Galactosa-alfa-1,3-galactosa Gal α 1-3Gal β 1-(3)4GlcNAc-R (α -Gal)	Componente de la membrana celular de múltiples organismos, incluyendo la mayoría de los mamíferos con excepción de los primates Aunque no está presente en los humanos, sí está en múltiples microorganismos que componen nuestra microbiota Habitualmente se genera IgM e IgG2 de manera fisiológica vs este carbohidrato	Antecedente de picadura por garrapata (alfa-gal presente en glicoproteínas salivales) que pudo haber inducido sensibilización alérgica en el hospedero Alergia a las carnes rojas de mamíferos no primates Asociado con urticaria y anafilaxia tras consumir carnes de mamíferos (res, puerco, cordero, borrego, etc.), que típicamente ocurren \geq 2 horas posteriores a la ingesta (típicamente 3-6 horas posteriores) Existe poca experiencia en la desensibilización a alfa-gal Alergia a cetuximab Asociado a anafilaxia a cetuximab (un anticuerpo monoclonal quimérico murino vs receptor del factor de crecimiento epidérmico – EGFR indicado por vía intravenosa para el tratamiento de algunos tipos de cáncer de colon y recto, cabeza y cuello) que estructuralmente contiene alfa-gal Existen protocolos de desensibilización a cetuximab exitosos	(n) ImmunoCAP (n) ISAC

Tabla 7B: Descripción de alérgenos derivados de carne de mamíferos.

Carne de cerdo						
Componente molecular (abreviatura)	Género–especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): recombinante n: natural	UniProt
Sus d 1	<i>Sus domesticus</i> <i>Sus scrofa</i> (puerco)	Seroalbúminas	Principal proteína del plasma	Alergeno mayor Panalergeno	ALEX	P08835
Sus s			Función principal es regular la presión osmótica coloidal de la sangre	Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimentos La sensibilización alérgica a la albúmina sérica puede ocurrir tanto por inhalación como por ingestión Alergeno importante para el desarrollo de sensibilización al epitelio de animales incluso sin contacto directo con animales Reducción de su alergenidad por desnaturalización térmica, siendo tolerada por los pacientes cuando es sometida a proceso de cocción u homeado	(n) ImmunoCAP	



cruzada no sólo a la seroalbúmina porcina, sino también a otras seroalbúminas de mamíferos, por lo que hay que prever posibles reacciones alérgicas a la carne (Tabla 7B).⁷⁹

Alergenicidad

El sistema inmunológico del ser humano reconoce al alfa-gal como antígeno no propio, ya que genera anticuerpos anti alfa-gal (IgG, IgM, IgA). Sin embargo, cuando el paciente se sensibiliza y produce IgE, puede desencadenar una respuesta inflamatoria alérgica. Los escenarios clínicos descritos en pacientes con alergia a alfa-gal se dan en los pacientes en tratamiento biotecnológico con cetuximab, utilizado en cáncer colorrectal, donde la región variable del anticuerpo monoclonal exhibe alfa-gal, el cual es reconocido por la IgE del paciente posterior a la administración intravenosa con la presencia de anafilaxia. También en pacientes que reciben manejo intravenoso con expansores coloidales (derivados de cerdo). Otro escenario clínico descrito es la presencia de urticaria y/o anafilaxia tardía (en horas) tras la ingesta de carne de mamífero (no primate) o de gelatina (derivada de carne de cerdo).⁸⁰ Se ha investigado la razón por la que dichos pacientes pudieron haberse sensibilizado a alfa-gal y se postula que pudo deberse a la previa picadura de garrapatas en cuyo intestino se ha documentado la presencia de alfa-gal.

Reactividad cruzada

Alergeno inhalado: Fel d 2 (epitelio de gato), Can f 3 (epitelio de perro), Equ c 3 (epitelio de caballo).

Alergeno ingerido: Sus s 1 (carne de cerdo), Bos d 6 (carne de res).

Puntos clínicos clave



1. La sensibilización a la carne se puede adquirir a través de diferentes vías (inhaladas, orales, cutáneas). El único tratamiento efectivo es evitar su ingesta.
2. Se han descrito diferentes formas de presentación de alergia a carne de mamíferos como el síndrome gato-cerdo (Fel d2, Can f 3, Sus s 1, Bos d 6), síndrome

- alfa-gal, alergia a carne de mamíferos relacionada con alergen de la leche (Bos d 4, 6, 8), sensibilización primaria a carne de mamíferos (Bos d 6, Sus s1).
- En un paciente con alergia a alfa-gal se puede realizar prueba de provocación para medir tolerancia a la leche y derivados de la leche, ya que generalmente son bien tolerados.
 - La alergia a la carne de ave se debe a sensibilización a Gal d 7 (cadena ligera de la miosina-1). Sin embargo, al momento no contamos con el reactivo comercialmente disponible. Puede realizarse *prick by prick* con carne de pollo/pavo cruda y cocida, así como IgE específica. Valorar tolerancia a la ingesta de otras aves.
 - El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 7).

Puntos clínicos clave

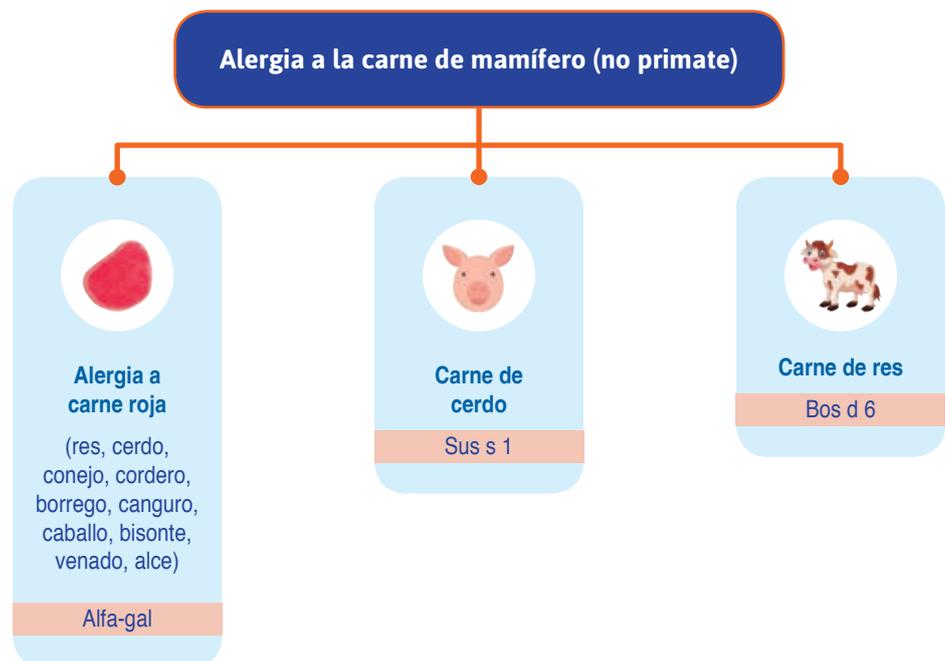


Figura 7:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a la carne de mamíferos y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Interrogar antecedente de anafilaxia horas posteriores a la ingesta de la carne roja.
Interrogar antecedente de picadura de garrapata.
Interrogar antecedente de tratamiento oncológico con cetuximab.

Marcador de reactividad cruzada con seroalbúmina sérica de otras fuentes alérgicas: mamíferos: gato (Fel d 2), vaca (Bos d 6), perro (Can f 3), caballo (Equ c 3); no mamíferos: cobayo (Cav p 4), pollo (Gal d 5)

Síndrome de reactividad cruzada gato-cerdo



8. FUENTE ALERGÉNICA: CARNE DE PESCADOS Y PARÁSITO DEL PESCADO

8.1. Pescado

Descripción general

Los peces son animales vertebrados, principalmente acuáticos, caracterizados por regular su temperatura de acuerdo al ambiente y respirar por medio de branquias. El “pescado” es un término gastronómico que hace alusión a los peces comestibles. En la alergia alimentaria, los pescados han demostrado ser una de las principales fuentes alergénicas. Aunque existen miles de especies, las de mayor consumo humano son los salmoniformes, gadiformes, perciformes, clupeiformes, cipriniformes, siluriformes y pleuronectiformes. Ejemplos son: salmoniformes (salmón, trucha, charal), gadiformes (bacalao, merluza), perciformes (atún, caballa, tilapia, pargo o huachinango), clupeiformes (arenque, sardina), cipriniformes (carpa, anchoa).

El pescado es un alimento popular en la dieta de los seres humanos, es una fuente importante de ácidos grasos omega-3, proteínas, oligoelementos y vitaminas liposolubles. Se estima que entre 0.1 y 0.4% de la población mundial es alérgica al pescado, se encuentra entre los desencadenantes más frecuentes de las alergias alimentarias mediadas por IgE y debe etiquetarse obligatoriamente en todos los productos que lo contengan, independientemente del porcentaje en el alimento.⁸¹ En México se conoce un total de 2,763 especies, de las cuales, más de 300 son consumidas en la dieta.⁸²

La sensibilización alérgica puede ser causada por su ingesta, contacto con la piel o por la inhalación de vapor generado durante su procesamiento.⁸³ Los síntomas pueden ser locales como los confinados a la mucosa oral, o sistémicos incluso hasta llegar a anafilaxia. Los pacientes pueden presentar diversos grados de reactividad cruzada entre las especies. Diferentes productos del pescado provocan reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados como: carne de pescado (la mayor actividad alergénica reside en el músculo), gelatina de pescado, (colágeno hidrolizado hecho de piel y espinas, en alimentos, productos farmacéuticos o biológicos), huevos, caviar y cola de pescado.⁸⁴

Alergenos

Las moléculas alergénicas varían en diferentes peces y de acuerdo a los métodos de preparación, lo que provoca la exposición humana a una amplia variedad de alergenos intactos y modificados.

El alergeno principal son las beta-parvalbúminas.⁸⁵ Está presente en una gran variedad de especies para consumo humano y se localiza en el tejido muscular cuya función esencial es el intercambio de calcio para lograr la relajación muscular. Es muy estable a la temperatura (tanto frío como calor) y a la digestión, incluso se han identificado casos de reacciones alérgicas graves tras la exposición inhalada al entrar a un lugar cerrado donde se cocine pescado o tras consumo de comida que haya sido preparada en el mismo lugar (aunque no sea pescado). Es el principal alergeno en alergia al pescado, y es el único con que contamos comercialmente disponible al momento. Se ha demostrado variabilidad entre las especies (mayor concentración en pescados de carne blanca que oscura) y en la porción anterior del pescado.⁸⁶ También representa el alergeno principal presente en las ancas de rana. Principalmente presente en la carne de pescado, pero también se ha descrito la presencia de alergenos en los huevecillos y productos derivados del pescado. La β -parvalbúmina tiene una gran estabilidad molecular en condiciones térmicas, químicas y proteolíticas. Los peces cartilagosos (como tiburones y rayas) contienen α -parvalbúmina, cuya alergenicidad se considera más baja.⁸⁷ A pesar de la gran similitud estructural de la β -parvalbúmina entre las diferentes

especies de peces, sólo 59% de las personas alérgicas a ésta presentan síntomas con el consumo de diferentes pescados, el resto de los pacientes toleran una o más especies debido a la diferencia en la cantidad de β -parvalbúmina en ellas, por ejemplo, Kuehn y colaboradores encontraron menos de 0.05 mg/g de β -parvalbúmina en el atún; 0.3-0.7 mg/g en caballa; 1-2.5 mg/g en salmón, trucha y bacalao; y más de 2.5 mg/g en la carpa y el arenque.⁸⁸ La cantidad de esta proteína disminuye debido al procesamiento del pescado mediante cocción, salmuera y/o ahumado. Debido a estas variaciones, es posible que las personas con una sensibilización clínicamente relevante puedan comer pescado procesado.⁸⁹ Se han identificado algunos epítomos específicos de especies, por ejemplo, con monosensibilización para *Salmonidae* que reconocen sólo el epítomo específico β -1 de β -parvalbúmina de salmón.⁹⁰ También se ha descubierto un epítomo de parvalbúmina para pangasius, bagre y rape, lo que explica la misma monosensibilidad clínica, por lo que la reactividad cruzada basada en parvalbúmina puede limitarse a algunas especies estrechamente relacionadas.⁹¹

La enolasa y la aldolasa son proteínas lábiles al tratamiento térmico y parecen tener reactividad cruzada (con gran variación interindividual), aunque en menor grado en comparación con las parvalbúminas. Se identificaron como los principales alérgenos termolábiles de pescado en el bacalao, salmón y atún, además de Cyp c 2 de la carpa y Pan h 2 y Pan h 3 del bagre. La sensibilización clínicamente relevante para la enolasa o la aldolasa, en ausencia de IgE específica para parvalbúmina, parece estar asociada con una alergia al pescado específica de la especie, por lo que su potencia como alérgenos aún debe definirse, ya que son menos estables que las parvalbúminas. Sin embargo, varios sujetos alérgicos al pescado parecen tener IgE contra estos alérgenos.⁹²

Las huevas de salmón tienen una gran potencia alérgica debido a su contenido en vitogelina. Se ha demostrado la reactividad cruzada para alérgenos de huevas de diferentes especies de peces mediante pruebas cutáneas y de IgE.^{93,94} La tropomiosina se describió por primera vez como alérgeno en pacientes con alergia a la tilapia. Se sugiere que desempeña un papel importante en las reacciones alérgicas al bacalao, atún blanco, pez espada, rape, peces planos y merluza.⁹⁵

El colágeno de pescado es una proteína de 300-400 kDa muy estable que se encuentra principalmente en la piel, los huesos y otros tejidos conectivos. La gelatina se obtiene a partir del colágeno fibroso por medio de un tratamiento ácido o alcalino como una mezcla de péptidos hidrosolubles. Se detectó reactividad IgE al colágeno de atún en pacientes alérgicos al pescado y anafilaxia grave en un caso clínico con gelatina de pescado en dulces.^{96,97}

La reactividad cruzada de IgE parece estar limitada a colágenos de peces óseos y cartilagosos. Los alérgenos homólogos del salmón del Atlántico (Sal s 6) y barramundi (Lat c 6) han sido aprobados como alérgenos oficiales del colágeno de pescado. Este producto debe declararse en los productos alimenticios en EE.UU., pero en Europa está exento del etiquetado obligatorio (Tabla 8).

Alergenicidad

Los pacientes alérgicos al pescado se pueden subdividir en los siguientes grupos clínicos:

1. Pacientes altamente sensibilizados que reaccionan a todos los peces.
2. Pacientes oligosensibilizados que reaccionan a varios peces específicos.
3. Pacientes con "reacciones selectivas" sólo a especies de peces individuales.

La baja especificidad de las pruebas cutáneas, niveles de IgE específicos, y el riesgo en la realización de las pruebas de reto han llevado al uso del diagnóstico resuelto por componentes.⁹⁸

El nivel de anticuerpos IgE en suero se ha correlacionado con la reactividad clínica para predecir la alergia al pescado. Debenedetti y colaboradores demostraron que un

Tabla 8: Descripción de alérgenos derivados de carne de pescado.

Componente molecular	Género-especie (nombre común)	Familia	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Clu h 1	<i>Clupea harengus</i> (arenque) 	Beta-parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Alergicidad aún en investigación Alta homología con otras parvalbúminas	ALEX	C6GKU6
Cyp c 1	<i>Cyprinus carpio</i> (carpa común) 	Parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Sensibilización genuina a carpa Alta homología con otras parvalbúminas	ALEX (r) ImmunoCAP	Q8UUS3
Gad c 1	<i>Gadus callarias</i> (bacalao común) 	Parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Sensibilización genuina a bacalao báltico Alta homología con otras parvalbúminas	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	P02622
Gad m 1	<i>Gadus morhua</i> (bacalao común) 	Parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Sensibilización genuina a bacalao común Alta homología con otras parvalbúminas	ALEX	Q90YL0
Gad m 2		Beta-enolasa	Enzima glucolítica	Alergeno mayor	ALEX	B3A0L6
Gad m 3		Aldolasa	Enzima glucolítica	—	ALEX	P86980
Raj c	<i>Raja clavata</i> (raya espinosa) 	Alfa-parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Alergicidad en investigación	ALEX	-
Sal s 1	<i>Salmo salar</i> (salmón atlántico) 	Beta-parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Alergicidad en investigación	ALEX	Q91482
Sco s 1	<i>Scomber scombrus</i> (caballa) 	Beta-parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Alergicidad en investigación	ALEX	D3GME4
Thu a 1	<i>Thunnus albacares</i> (atún aleta amarilla) 	Beta-parvalbúmina	Proteína muscular de unión a calcio	Alergicidad en investigación	ALEX	C6GKU3
Ani s 1	<i>Anisakis simplex</i> (parásito del pescado) 	Familia MEROPS I2	Inhiben las serinas proteasas de la familia S2	Alergeno mayor	ALEX (r) ISAC	Q7Z1K3
Ani s 3		Tropomiosina	Proteínas de contracción muscular	Marcador para la sensibilización a alta reactividad cruzada con otras tropomiosinas en invertebrados	ALEX (r) ISAC	Q9NAS5
					Termoestables	

nivel de IgE de 20 kU/L al extracto de bacalao (Immuno, Thermo Fisher) permitió predecir alergia a este pescado con una certeza de 95%. Un título de IgE específica para bacalao > 5 kU/L se relaciona con un pronóstico desfavorable para superar la alergia.⁹⁹ Un panel de pruebas que incluya alérgenos menores de pescado como enoladas, aldolasas y colágeno podría ser de valor agregado para el diagnóstico resuelto por componentes de alergia al pescado, ya que proporcionaría más información y mejora en el mismo.

1. La positividad en PC para pescado correlaciona con positividad a la beta-parvalbúmina, por lo tanto es confiable el resultado. No así cuando se trata del resto de los alérgenos del pescado.
2. Realizar *prick by prick* con carne de pescado crudo y cocido, de diferentes cortes de la fuente y con diferentes especies de pescados. Valorar la tolerancia a la ingesta de especies que no estén relacionadas ontológicamente mediante prueba de provocación.
3. En caso de reacción alérgica grave iniciar abordaje con determinación serológica **no** con *prick by prick*.
4. Las especies de peces pueden diferir por su potencia alergénica. Las proteínas presentes en el músculo, las huevas, la piel o la sangre de los peces.
5. Los alérgenos del pescado son diferentes a los alérgenos de los mariscos y de *Anisakis simplex*.
6. La parvalbúmina es el principal alérgeno del pescado. Menos de 1% de la población en general sufre de alergia al pescado.
7. Paciente con alergia a múltiples pescados – sIgE a parvalbúmina de **sólo un** pescado es suficiente para corroborar la sensibilización.
8. Paciente con alergia a **un** pescado – sIgE a parvalbúmina de **múltiples** pescados, ya que se busca sensibilización y tolerancia al resto mediante prueba de provocación.
9. El diagnóstico diferencial es importante durante el abordaje de alergia a los pescados. Considerar reacciones adversas no mediadas por mecanismos inmunológicos como intoxicación, descomposición (escombroidosis) o infestación por el parásito *Anisakis*.
10. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (*Figura 8*).
11. El pescado debe etiquetarse obligatoriamente en todos los productos independientemente del porcentaje en el alimento.
12. Las especies de pescado pueden diferir por su potencia alergénica.
13. La alergia puede ser provocada por proteínas presentes en músculo, piel, sangre o huevos.
14. La parvalbúmina es el principal alérgeno del pescado con una prevalencia de 70-95%.
15. La mayoría de los pacientes presentan IgE específica a múltiples alérgenos de pescado, incluidas enoladas, aldolasas, colágeno y tropomiosina.

Puntos clínicos clave



Alcances de la alergia molecular

Se ha desarrollado SCIT para alérgenos del pescado basados en beta-parvalbúmina con el fin de incrementar el umbral de dosis que desencadena los síntomas, particularmente en los pacientes con antecedente de reacciones graves a trazas o tras exposición cutánea o inhalada.

8.2. PARÁSITO DEL PESCADO

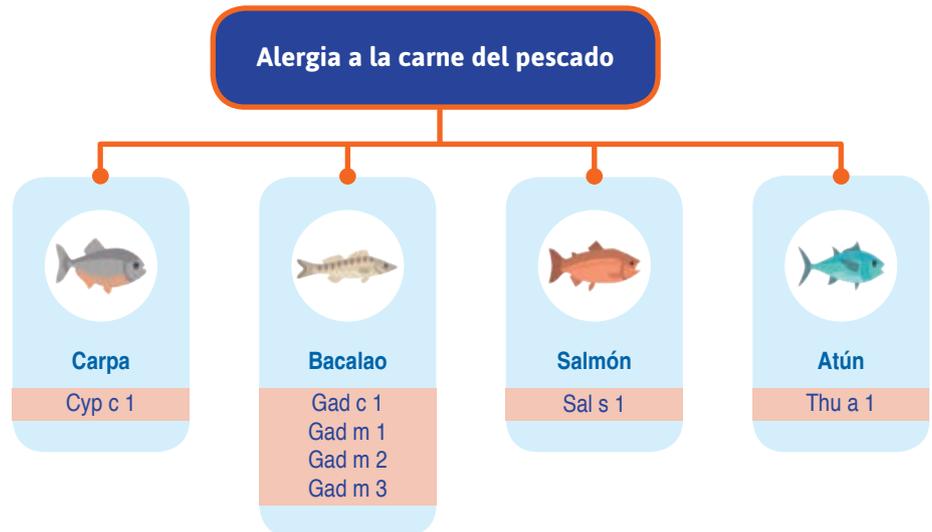
Descripción general

Anisakis es un parásito nematodo cuyas larvas se alojan en múltiples especies marinas, el hombre es un hospedero accidental que interrumpe su ciclo vital al ingerir pescados o mariscos (con excepción de bivalvos). Los pescados más frecuentemente parasitados son la merluza y el bonito; sin embargo, los que más episodios de anisakiasis producen son los que se consumen con menor preparación (crudos o poco cocidos), ya que las altas temperaturas destruyen al parásito.

Es capaz de inducir sensibilización por IgE, es importante tenerlo en cuenta cuando existen reacciones alérgicas después de la ingesta de pescado, principalmente con tipos específicos como la merluza europea, el jurel del Atlántico, la bacaladilla o las anchoas.⁹⁹ Cuando se consume pescado parasitado, las larvas pueden penetrar en la mucosa gastrointestinal y provocar anisakiasis, que se caracteriza por síntomas gastrointestinales y fiebre, con la reexposición las personas sensibilizadas pueden desarrollar reacciones alérgicas y/o gastrointestinales típicas (anisakiasis gastroalérgica).

Figura 8:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia a la carne de pescado y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.



Alta reactividad cruzada entre las diferentes especies, por lo que se sugiere realizar abordaje basado en alérgenos del bacalao.
 Sensibilización primaria a la carne del pescado y marcador de reactividad cruzada con otras especies.
 Beta-parvalbúminas: bacalao: Gad m 1/Gad c 1, salmón Sal s 1, trucha Onc m 1, atún Thu a 1, carpa Cyp c 1, Sardina Sar sa 1, Arenque Clu h 1.
 Alergenos del pescado con los que no contamos comercialmente en este momento (enolasa y aldolasa).

Alergenos

Se han descrito varios alergenos del *Anisakis simplex* y se ha esclarecido la función biológica de la mayoría (Tabla 8).

1. Ani s 1 se considera un alergeno mayor y forma parte de una familia de inhibidores de proteasa.
2. Ani s 3 es la tropomiosina de este parásito y al igual que otras tropomiosinas de especies invertebradas puede ser reconocida por reactividad cruzada (previa sensibilización a otras fuentes alérgicas inhaladas como ácaros de polvo, cucaracha o ingeridas como mariscos).

Alergenicidad

Las manifestaciones clínicas pueden deberse a la infestación del parásito a lo largo del tracto gastrointestinal o a una respuesta alérgica mediada por IgE y dirigida hacia proteínas alérgicas del parásito, la urticaria sigue siendo la manifestación más común.¹⁰⁰

Reactividad cruzada

Alergeno inhalado: Der p 10 (ácaros de polvo), Per a 7 (cucaracha).

Alergeno ingerido: Pen m 1 (camarón), Ani s 3 (*Anisakis*).

1. *Anisakis simplex*: un parásito puede ser fuente de hipersensibilidad mediada por IgE después de la ingestión de pescado.
2. En un paciente con antecedente de síntomas gastrointestinales posterior a ingesta de pescados o mariscos crudos se indica manejo sintomático y si se sospecha anisakiasis, se recomienda cocinar a altas temperaturas > 60 °C o congelar a -20 °C al menos durante siete días previa ingesta del alimento crudo.
3. En un paciente con antecedente de síntomas mucocutáneos o anafilaxia posterior a ingesta de pescados o mariscos crudos se indica abordaje para alergia a pescados, mariscos y *Anisakis* con determinación de IgE específica.
4. La presencia de IgE específica frente al extracto completo de *Anisakis* no siempre se relaciona con relevancia clínica. Ani s 1 representa el alergeno mayoritario y relevante.

Puntos clínicos clave



9. FUENTE ALERGÉNICA: MARISCOS

Descripción general

El “marisco” es un término gastronómico que hace referencia a los animales invertebrados comestibles, donde se incluyen los crustáceos, los moluscos y otros animales marinos. Representan una gran riqueza nutricional y también corresponden a los principales alimentos “alérgicos” para el ser humano.

Ejemplos de crustáceos y moluscos bivalvos, gastrópodos, cefalópodos:

1. Crustáceos: camarón, langosta, langostinos, jaiba.
2. Moluscos bivalvos (con una concha dividida en dos valvas): almejas, mejillones, ostiones, ostras, navaja, vieira, callo de hacha.
3. Moluscos gasterópodos: abulón, caracol, lapas.
4. moluscos cefalópodos: calamar, pulpo.

Alergenos

Los alergenos principales corresponden a familias de proteínas alergénicas presentes en su mayoría en el músculo de dichos animales, que conforma gran parte de su estructura corporal y representa la porción comestible, aunque también deben tomarse en cuenta en los ingredientes de aditivos y saborizantes. La principal vía de administración es la ingerida; sin embargo, también se han descrito manifestaciones cutáneas y respiratorias sobre todo en los trabajadores de la industria pesquera o durante la preparación de los alimentos.

La tropomiosina se considera un alergeno mayor, ya que más de la mitad de los pacientes demuestran sensibilización positiva. Las tropomiosinas son esenciales para el ordenamiento y ensamblaje de los filamentos de actina con miosina. Son muy estables al calor y además, pueden desencadenar reacciones clínicas tras su exposición por otras vías como la inhalada o cutánea. Representan un marcador de alergia primaria al marisco y también un marcador de reactividad cruzada con otras fuentes alergénicas. El sensibilizante primario puede ser la tropomiosina del alimento ingerido o la exposición inhalada a la tropomiosina del ácaro de polvo casero (Tabla 9).

Recientemente se han descrito otros alergenos con un papel muy importante para desencadenar alergia (incluso formas graves) tras ingesta o exposición, ocupaciones en la industria pecuaria y/o alimentaria. Se trata de enzimas involucradas en metabolismo y proteínas esenciales para la contractilidad muscular. La arginina quinasa (Pen m 2 del camarón) está presente sólo en invertebrados y cataliza la transferencia reversible de un grupo fosfato desde ATP hacia la L-arginina, lo cual es esencial para procesos biológicos que requieren de gran demanda energética como la contracción muscular y el movimiento flagelar. La triosa fosfato isomerasa participa en la vía de la glicólisis, la cadena ligera de la miosina, la proteína sarcoplásmica de unión a calcio (Pen m 4 del camarón) y la troponina C forman parte de la superfamilia de proteínas alergénicas con dominio mano EF. Tienen una función biológica en la regulación del movimiento muscular. Representan relevancia clínica (proteína sarcoplásmica de unión a calcio) o marcadores de reactividad cruzada (arginina quinasa) y al perfil de sensibilización en poblaciones estudiadas.¹⁰¹ La sensibilización a la tropomiosina es un marcador de reacciones graves a alimentos (Tabla 9).¹⁰²

Alergenicidad

Los crustáceos son una de las causas más prevalentes (2.8-8%) de alergia alimentaria a nivel mundial y una causa común de anafilaxia.¹⁰³ Predomina en la zona mediterránea (Madrid) y en Reykjavik, Islandia. Su consumo en los últimos años se ha incrementado en popularidad y frecuencia a nivel mundial.¹⁰⁴ Se sugiere que los niveles de exposición y la frecuencia del consumo de alimentos pueden aumentar la probabilidad de alergia.¹⁰⁵

La alergia a ácaros es una de las causas principales de alergia respiratoria en el mundo. Cuando se sospecha anafilaxia idiopática, en la mayoría de los casos se han identificado como causantes omega-5 gliadina y componentes del camarón.¹⁰⁶ Popularmente los mariscos y comida del mar se utilizan por lo regular de manera indistinta, pero tienen significados distintos. Los mariscos son animales acuáticos invertebrados generalmente equipados con un exoesqueleto rígido (crustáceos y moluscos).¹⁰⁷

La tropomiosina (Pen a 1) fue el primer alergeno descrito del camarón. Es el alergeno mayor del camarón, considerado un panalergeno de los invertebrados.¹⁰⁸ Sin embargo, en Italia a la tropomiosina del camarón no la consideran alergeno mayor, sino el principal.¹⁰⁹ De igual manera en China, últimamente a la tropomiosina no se le considera el alergeno más importante para alergia al camarón, lo que justifica una mayor investigación para buscar otros alergenos importantes y marcadores

Tabla 9: Descripción de alérgenos derivados de mariscos.

Componente molecular (siglas)	Género–especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Cra c 6	<i>Crangon crangon</i> (camarón del mar del norte o camarón café) 	Tropinina	Señalización y amortiguador de metabolismo celular dependiente del calcio Proteínas de contracción muscular	Alergenicidad en investigación	ALEX	D7F1Q2
Pen a 1	<i>Penaeus aztecus</i> (camarón) 	Tropomiosina	Proteínas de contracción muscular	Marcador para la sensibilización a los crustáceos Alta reactividad cruzada con otras tropomiosinas en invertebrados Termoestables Síndrome mariscos-ácaros	(r) ImmunoCAP	Q3Y8M6
Pen m 1	<i>Penaeus monodon</i> (langostino) 	Tropomiosina	Proteínas de contracción muscular	Marcador para la sensibilización a los crustáceos. Más del 60% de los alérgicos a mariscos están sensibilizados, a menudo conducen a reacciones graves	ALEX (n) ISAC	A1KYZ2
Pen m 2		Arginina cinasa	Cataliza la transferencia reversible del grupo fosforilo de alta energía de ATP a arginina	Marcador para la sensibilización a los crustáceos. Panalergeno. Sirve como fuente de alta energía a partir de la cual se puede reponer el ATP en muchas especies de invertebrados Termosensible. Presente en camarones, cangrejos y pulpos. Involucrado en el síndrome mariscos-ácaros y en asma ocupacional	ALEX (n) ISAC	Q8I9P7
Pen m 3		Mano EF dominio estructural proteico de unión a calcio	Proteína de unión al calcio. Función señalización o transporte	—	ALEX	E1A683
Pen m 4		Proteína sarcoplásmica de unión al calcio	La actividad principal es la regulación de la concentración de calcio citosólico (Ca ²⁺), lo que ayuda a la señalización	Alergeno mayor Marcador para la sensibilización a los crustáceos Asma ocupacional	(n) ISAC ALEX	E7CGC4

diagnósticos.¹¹⁰ Muchos grupos de investigación consideran que las tropomiosinas inhaladas de ácaro del polvo son el sensibilizador principal para alergia a mariscos en climas húmedos y tropicales. Un reporte español encontró que la IgE específica a Pen a 1 puede ser un mejor predictor de alergia a camarón que el extracto crudo de camarón.¹¹¹ Tuano y colaboradores reportaron que Pen a 1 mostró mayor especificidad en pacientes no sensibilizados al ácaro del polvo (AUC = 0.8 en un análisis ROC).¹¹² La prueba de activación de basófilos (BAT por sus siglas en inglés) es un marcador diagnóstico más preciso para alergia al camarón que las pruebas

cutáneas o IgE específicas (OR 104). La prueba de expresión de luciferasa inducida por reticulación de IgE (EXILE por sus siglas en inglés) es una buena alternativa si no se cuenta con BAT. Parece que la alergia al camarón ocurre de manera única en asociación con alergia al ácaro del polvo. El tener una IgE positiva a tropomiosina y ser menos sensible al ácaro del polvo pueden ser factores de riesgo de desarrollar alergia al camarón.¹¹³

Existen muchos pacientes que reaccionan a alérgenos de peso molecular alto no identificados, por lo que hay mucho que investigar acerca del tema.¹¹⁴ La inmunoterapia alérgeno-específica contra el ácaro del polvo en alergia al camarón es controversial. Se ha reportado que puede inducir alergia al camarón en no alérgicos y tolerancia al camarón en pacientes alérgicos. Posterior a la administración de inmunoterapia, las respuestas de IgE para Der p 1 y Der p 2 no se incrementaron. En un estudio actual encontraron que 46% de los alérgicos al camarón pueden tener una resolución natural de su alergia.¹¹⁵ Por la reactividad cruzada que tiene debido a las estructuras tridimensionales de sus proteínas, se indica dieta de eliminación completa de crustáceos.

Hay una gran necesidad de tratamiento para esta alergia alimentaria y dentro de los tratamientos a futuro está crear alimentos hipoalérgicos, tratamientos físicos, hidrólisis enzimática, inmunoterapia modificada con plásmidos o epítomos de células T, probióticos y fórmulas de hierbas chinas.¹⁰⁴ La tropomiosina glicosilada hipoalérgica (GTM por sus siglas en inglés) se ha considerado un candidato eficiente para inmunoterapia alérgeno específica logrando desensibilizar a pacientes alérgicos a camarón.¹¹⁶

Reactividad cruzada

Alergeno inhalado: Der p 10 (ácaros de polvo), Per a 7 (cucaracha).

Alergeno ingerido: Pen m 1 (camarón), Ani s 3 (*Anisakis* - parásito marino).

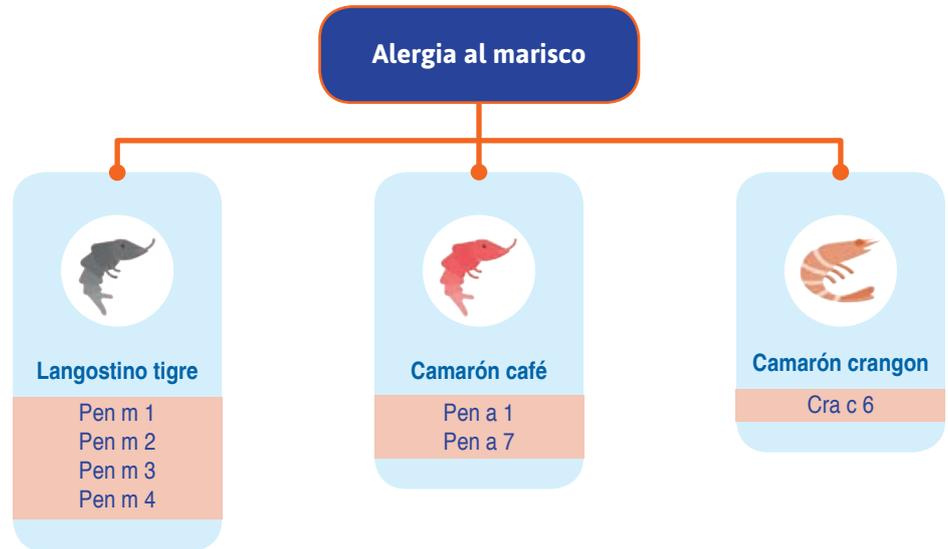
Puntos clínicos clave



1. La tropomiosina y la arginina quinasa son alérgenos responsables de la clínica y reactividad cruzada entre crustáceos, moluscos, insectos y ácaros.
2. En caso de demostrar sensibilización a la tropomiosina de un grupo de mariscos, valorar tolerancia a la ingesta de especies que no estén relacionadas ontológicamente mediante prueba de provocación.
3. En pacientes con alergia respiratoria al ácaro de polvo casero, preguntar intencionadamente síntomas de alergia alimentaria con mariscos. En caso de presentarlos, realizar abordaje pertinente e indicar dieta de exclusión. En caso de no presentarlos, no indicar dieta de exclusión.
4. En caso de reacción alérgica grave, iniciar abordaje con determinación serológica **no** con *prick by prick*.
5. Realizar *prick by prick* con carne del marisco crudo y cocido. Valorar tolerancia a la ingesta de especies que no estén relacionadas ontológicamente mediante prueba de provocación.
6. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 9).

Figura 9:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al marisco y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.



Caso clínico alergia alimentaria 1

Gastroenterología/Alergología

Alejandro Loredo-Mayer, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo*



Presentación del caso: paciente masculino de 10 meses de edad, con antecedente de dermatitis atópica desde los tres meses. Presenta exacerbación de la dermatitis, irritabilidad y distensión abdominal aparentemente asociado a dolor, evacuaciones disminuidas de consistencia y hematoquecia de dos a tres semanas posteriores al cambio de lactancia materna a fórmula de seguimiento. Se descartó proceso infeccioso asociado. Se solicitó perfil de sensibilización alérgica a leche.

Pruebas cutáneas: positivas a extracto leche y leche fresca 6 mm.

Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): alfa-lactoalbúmina (Bos d 4) negativo, beta-lactoglobulina (Bos d 5): 25, Caseína (Bos d 8): Negativo.

Conclusión: paciente con sensibilización a beta-lactoglobulina, proteína del suero que es susceptible al calor, por lo que toleran probablemente leche en los productos horneados.

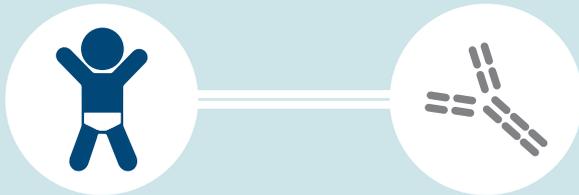
En el consultorio se realizó reto oral supervisado con leche horneada en forma de muffin y el niño lo tolera sin una reacción adversa. Los productos lácteos horneados se incorporan a la dieta.

Diagnóstico: alergia a la proteína leche de vaca mediado por IgE, con tolerancia a horneados.

Caso clínico alergia alimentaria 2

Pediatría/alergología

Isaac Chicurel-Levin, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo*



Presentación del caso: paciente femenino de ocho meses de edad, con diagnóstico de dermatitis atópica moderada desde los dos meses de edad. Leche materna exclusiva durante tres semanas, complementándose con fórmula maternizada de inicio. A partir de los seis meses de edad inicia con alimentación complementaria. Actualmente come frutas, verduras, pollo, res, cereales, avena, arroz, frijol, lentejas. Con peso y talla en percentil 50 y neurodesarrollo adecuado para la edad. Con esquema de inmunización completo.

Evolución: la primera vez que administraron huevo revuelto, a los pocos minutos presentó eritema en manos y cara, dermatosis peribucal y en cuello. Posteriormente presentó vómito en seis ocasiones, por lo que acudieron a urgencias donde se cumplen criterios clínicos de anafilaxia y datos de deshidratación leve. Se da manejo oportuno con adrenalina IM (0.01 mg/kg/do) + NaCl 0.9% 20 mL/kg/do. Como parte del abordaje bioquímico se solicita determinación de electrolitos séricos encontrándose en límites normales y triptasa sérica de 13.5 ng/mL. Mostró mejoría notable de los síntomas y del estado de hidratación con lo que cumplió criterios para egreso a casa.

Se solicita IC a alergia pediátrica perfil de sensibilización alérgica:

Pruebas cutáneas positivas para huevo entero y clara.

Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): IgE específica para la clara de huevo 12.23, ovomucoide (Gal d 1): 6.56, ovoalbúmina (Gal d 2) negativa.

Conclusión: paciente con sensibilización a ovomucoide proteína resistente al calor, lo que indica que probablemente **no** tolerará ninguna forma de preparación del huevo. Por lo que la dieta de restricción debe ser estricta. Seguimiento cada 12 meses con perfil de sensibilización a ovomucoide. A los dos años de edad con medición de sIgE frente a clara de huevo y ovomucoide, con notable disminución sérica (< 1 kUA/L). Se evaluó la reactividad clínica con prueba de provocación primero al huevo cocido y posteriormente con formas menos cocidas, las cuales toleró adecuadamente.

Caso clínico alergia alimentaria 3 Nutriología/Alergología

Victoria Eugenia Ramos-Barragán, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo,*



Presentación del caso: paciente femenino preescolar de tres años ocho meses, tiene como antecedente a los 11 meses urticaria sin desencadenante identificado, a los 18 meses urticaria y angioedema asociado a la ingesta de durazno, a los tres años edema y eritema con chocolate con avellana, a los tres años ocho meses urticaria posterior a la ingesta de cacahuete y 15 días después anafilaxia con componente cutáneo, urticaria, respiratorio broncoespasmo y vómito gastrointestinal asociado a la ingesta de frambuesa, que requirió manejo en urgencias. Debido a los múltiples cuadros asociados a alimentos sin un franco desencadenante y el riesgo de nuevos cuadros de anafilaxia se solicitó perfil alérgico:

Pruebas cutáneas prick-by-prick: cacahuete 4 mm, nuez de la India 4 mm, cereza 7 mm, fresa 7 mm, frambuesa 14 mm, zarzamora 8 mm.

Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): durazno (Pru p 3: 23.5), cacahuete (Ara h 9: 3.55), avellana (Cor a 8: 0.36), nuez (Jug r3: 0.31).

Discusión y conclusiones: paciente con alergia alimentaria por medio de perfil de sensibilización a nsLTP, lo que explica el evento de anafilaxia con frambuesa, los episodios desencadenados por cacahuete y avellana, ya que cuentan con una homología > 60%-. Por esta razón, requiere dieta de eliminación dirigida para evitar nuevos episodios de anafilaxia por nsLTP por reactividad cruzada. Su familia vive con temor a anafilaxia dado lo heterogéneo de su respuesta. Debido a esto, han restringido su alimentación a algunos alimentos considerados “seguros”. Lo anterior se ha reflejado en situación de estrés durante la comida y limitación a su vez en la alimentación del núcleo familiar.

Diagnóstico nutricional: predicción de ingestión inadecuada de energía y nutrientes asociada a déficit de conocimientos relacionados con alimentación y nutrición evidenciado en restricción y evasión de alimentos más allá de la recomendación médica.

Intervención nutricional: dieta saludable, variada, adaptada de patrón de dieta mediterránea, evitando cacahuete, avellana, nuez de la India, cereza, frambuesa y durazno.

Educación nutricional: orientación a los padres para selección de alimentos, lectura de etiquetas de productos alimenticios, estrategias de afrontamiento para la paciente en entornos diversos como la escuela o reuniones.

Monitoreo nutricional: creencias y actitudes ante la dieta: preocupación acerca de alimentos, autoeficacia, alimentación restrictiva, deseo de probar nuevos alimentos, identificación de alimentos seguros. Ganancia de peso, puntaje Z de peso para la estatura y de estatura para la edad, signos y síntomas de deficiencias de nutrientes. Ingestión de sustratos energéticos de fibra, vitaminas y nutrientes inorgánicos.

REFERENCIAS

1. Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, et al. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of Cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019;11(7):1492. Available in: <https://doi.org/10.3390/nu11071492>
2. Bloom KA, Huang FR, Bencharitwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(8):740-746. Available in: <https://doi.org/10.1111/pai.12283>
3. Leech SC, Ewan PW, Skypala IJ, Brathwaite N, Erlewyn-Lajeunesse M, Heath S, et al. BSACI 2021 guideline for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(10):1262-1278. Available in: <https://doi.org/10.1111/cea.14009>
4. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia SJ, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Revista Alergia México* 2015;62:28-40.
5. Dona DW, Suphioğlu C. Egg allergy: diagnosis and immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5010. doi: 10.3390/ijms21145010
6. Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Ponsonby AL, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy*. 2019;74:318-326.
7. Leduc V, Demeulemester C, Polack B, Guizard C, Le Guern L, Peltre G. Immunochemical detection of egg-white antigens and allergens in meat products. *Allergy*. 1999;54:464-472.
8. Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J Agric Food Chem*. 2005;53:8421-8431.
9. Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1988;87(2):143-150.
10. Berbegal L, DeLeon FJ, González I, Silvestre JF. Protein contact dermatitis caused by chicken meat in bird-egg syndrome. *Contact Dermatitis*. 2017;77(4):253-254.
11. Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Jiménez-Feijoo R, Lozano J, Giner MT, Alsina L, et al. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(4):579-588. Available in: <https://doi.org/10.1111/cea.12273>
12. Ma X, Liang R, Xing Q, Lozano-Ojalvo D. Can food processing produce hypoallergenic egg? *J Food Sci*. 2020;85(9):2635-2644. Available in: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15360>
13. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1322-1326.
14. Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:58-70. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.04.005>
15. Dunwell JM, Purvis A, Khuri S. Cupins: the most functionally diverse protein superfamily? *Phytochemistry*. 2004;65(1):7-17.
16. Viquez OM, Konan KN, Dodo HW. Structure and organization of the genomic clone of a major peanut allergen gene, Ara h 1. *Mol Immunol*. 2003;40:565-571.
17. Mylne JS, Hara-Nishimura I, Rosengren KJ. Seed storage albumins: bio-synthesis, trafficking and structures. *Funct Plant Biol*. 2014;41:671-677.
18. Li J, Shefcheck K, Callahan J, Fenselau C. Primary sequence and site-selective hydroxylation of prolines in isoforms of a major peanut allergen protein Ara h 2. *Protein Sci*. 2010;19:174-182.
19. Hurlburt BK, Offermann LR, McBride JK, Majorek KA, Maleki SJ, Chruszcz M, Structure and function of the peanut panallergen Ara h 8. *J Biol Chem*. 2013;288:36890-36901.
20. Finkina EI, Melnikova DN, Bogdanov IV, Ovchinnikova TV. Plant pathogenesis-related proteins PR-10 and PR-14 as components of innate immunity system and ubiquitous allergens. *Curr Med Chem*. 2017;24(17):1772-1787.
21. Valcour A, Jones JE, Lidholm J, Borres MP, Hamilton RG. Sensitization profiles to peanut allergens across the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):262-6.e1.
22. Hernández-Colín DD, Fregoso-Zúñiga E, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Barajas-Serrano AC, Bedolla-Pulido A, et al. Peanut allergy among Mexican adults with allergic respiratory diseases: prevalence and clinical manifestations. Alergia al maní en adultos mexicanos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas. *Rev Alerg Méx*. 2019;66(3):314-321. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.619>
23. Bedolla-Barajas M, Torres-Álvarez NE, Contreras-González U, Hernández-Colín D, Bedolla-Pulido TI, Robles-Figueroa M, et al. Alta prevalencia de sensibilización a alimentos en adultos con enfermedades alérgicas residentes en la zona metropolitana de Guadalajara. [High prevalence of food sensitization among adults with allergic diseases who live in the Guadalajara metropolitan area]. *Rev Alerg Méx*. 1993;64(1):66-75. Available in: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.239>
24. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are

- potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):52-458. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.034>
25. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Inte Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):229-33. Available in: <https://doi.org/10.1159/000345970>
 26. Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivity of peanut allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(4):426.
 27. Valcour A, Jones JE, Lidholm J, Borres MP, Hamilton RG. Sensitization profiles to peanut allergens across the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):262-266.e1.
 28. Mueller GA, Maleki SJ, Pedersen LC. The molecular basis of peanut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):429.
 29. Hemmings O, Du Toit G, Radulovic S, Lack G, Santos AF. Ara h 2 is the dominant peanut allergen despite similarities with Ara h 6. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):621-30.e5.
 30. Anagnostou K, Clark A. The management of peanut allergy. *Arch Dis Child*. 2015;100(1):68-72.
 31. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27 Suppl 23:1-250.
 32. Johnson J, Malinowski A, Lidholm J, Petersson CJ, Nordvall L, Janson C, et al. Sensitization to storage proteins in peanut and hazelnut is associated with higher levels of inflammatory markers in asthma. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:11.
 33. Bublin M, Kostadinova M, Radauer C, Hafner C, Szépfalusi Z, Varga EM, et al. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and the nonhomologous allergens Ara h 1 and Ara h 3. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):118-124.
 34. Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:58-70.
 35. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Makela MJ. Ara H 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. (2015) 70:1239-1245. doi: 10.1111/all.12671.
 36. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*. 2015;70:90-98. doi: 10.1111/all.12530.
 37. Arkwright PD, Summers CW, Riley BJ, Alsediq N, Pumphrey RSH. IgE sensitization to the nonspecific lipid-transfer protein Ara h 9 and peanut-associated bronchospasm. *Biomed Res Int*. 2013;2013:746507.
 38. Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. A comprehensive review of legume allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):30-46.
 39. Barre A, Borges JP, Culerrier R, Rougé P. Homology modelling of the major peanut allergen Ara h 2 and surface mapping of IgE-binding epitopes. *Immunol Lett*. 2005;100(2):153-158.
 40. Beardslee TA, Zeece MC, Sarath G, Markwell JP. Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergen Ara h 3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123(4):299-307.
 41. Barre A, Jacquet G, Sordet C, Culerrier R, Rougé P. Homology modelling and conformational analysis of IgE-binding epitopes of Ara h 3 and other legumin allergens with a cupin fold from tree nuts. *Mol Immunol*. 2007;44(12):3243-3255.
 42. Palomares O, Vereda A, Cuesta-Herranz J, Villalba M, Rodríguez R. Cloning, sequencing, and recombinant production of Sin a 2, an allergenic 11S globulin from yellow mustard seeds. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1189-1196.
 43. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27 Suppl 23:1-250.
 44. Smeekens JM, Bagley K, Kulis M. Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for therapy. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(7):762-772. doi: 10.1111/cea.13163.
 45. Fuhrmann V, Huang HJ, Akarsu A, Shilovskiy I, Elisyutina O, Khaitov M, et al. From allergen molecules to molecular immunotherapy of nut allergy: a hard nut to crack. *Front Immunol*. 2021;12:742732. Available in: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742732>
 46. Geiselhart S, Hoffmann-Sommergruber K, & Bublin M. Tree nut allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:71-81. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.03.011>
 47. Brettig T, Dang T, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ, Perrett KP. The accuracy of diagnostic testing in determining tree nut allergy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):2028-2049. e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.048.
 48. Dang TD, Tang M, Choo S. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1056-1063.
 49. Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J. Food allergy: nuts and tree nuts. *Br J Nutr*. 2006;96(Suppl 2):S95-102. doi: 10.1017/bjn20061869. Erratum in: *Br J Nutr*. 2008;99(2):447-448.
 50. Hoffmann-Sommergruber, K. de las Vecillas, L. Dramburg, S. Hilger, C. Matricardi, P Santos, A.. (2022). *Molecular Allergology User's Guide 2.0*. Zurich, Switzerland: The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).
 51. Fuhrmann V, Huang HJ, Akarsu A, Shilovskiy I, Elisyutina O, Khaitov M, et al. From allergen molecules to molecular immunotherapy of nut allergy: a hard nut to crack. *Front Immunol*. 2021;12:742732. doi: 10.3389/fimmu.2021.742732.

52. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti- IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:85-94. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30392-8.
53. Fisher AE, Nawrocki AM. An evolutionary perspective on tree nut and seed allergens. Aliso: *A Journal of Systematic and Floristic Botany*. 2015;33:Iss. 2, Article 3.
54. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy*. 2016;71(10):1405-1413. doi: 10.1111/all.12962.
55. Fuhrmann V, Huang HJ, Akarsu A, Shilovskiy I, Elisyutina O, Khaitov M, et al. From allergen molecules to molecular immunotherapy of nut allergy: a hard nut to crack. *Front Immunol*. 2021;12:742732. Available in: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742732>
56. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):229-235.
57. Privitera-Torres M, González-Moreno A, Pérez-Codesido S, del Pozo Abejón V, Rodrigo-Muñoz JM, Cañas-Mañas JA, et al. Avocado allergy. Identification of a new allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3): Available in: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0846>
58. Ansari IT, Mu T. A murine model of wheat versus potato allergy: Patatin and 53kDa protein are the potential allergen from potato. *Molecular Immunology*. 2018;101:284-293. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.07.012>
59. Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:162-170. Available in: <https://doi.org/10.1159/000375469>
60. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia SJ, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. Revista Alergia México [Internet]. 2015;62(1):28-40. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755049005>
61. Ruiz SLT, Figueroa PE, Nowak-Wegrzyn A, Siepmann T, Larenas-Linnemann D. Food allergen sensitization patterns in a large allergic population in Mexico. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020;48(6):553-559. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.02.004>
62. Yagami A, Ebisawa M. New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2019;19(3):218-223. Available in: <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000533>
63. Valenta R, Kraft D. Type I allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:893-895. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80062-5.
64. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The two faces of wheat. *Front Nutr*. 2020;7:517313.
65. Osborne T. The vegetable proteins longmans. Longmans, Green and Co., London y 1921-1925.
66. De Jesús Cobos-Quevedo O, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Medicina interna de México*. 2017;33(4):487-502.
67. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat allergy in children: a comprehensive update. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):400.
68. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*. 2020;12(6):1832.
69. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross-react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(3):466-473.
70. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(11):1712-1726.
71. Roseler S, Balakirski G, Plange J, Wurpts G, Baron JM, Megahed M, et al. Anaphylaxie auf PR-10-Proteine (Bet v1-Homologe) [Anaphylaxis to PR-10 proteins (Bet v1 homologues)]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2013;64(12):890-892. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00105-013-2683-1>
72. Jin Y, Acharya HG, Acharya D, et al. Advances in molecular mechanisms of wheat allergenicity in animal models: a comprehensive review. *Molecules*. 2019;24(6):1142. doi: 10.3390/molecules24061142
73. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13-25.
74. Remes-Troche J, Sánchez-Vargas L, Ríos-Gálvez S, González-Sicilia E. Escrutinio de enfermedad celíaca en pacientes con diagnóstico previo de infertilidad. Un estudio prospectivo en población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78(s2):28.
75. Zubeldía JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ. El libro de las enfermedades alérgicas: Fundación BBVA; 2021.
76. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Scibilia J, Conti A, Fortunato D, et al. Maize food allergy: lipid-transfer proteins, endochitinases, and alpha-zein precursor are relevant maize allergens in double-blind placebo-controlled maize-challenge-positive patients. *Anal Bioanal Chem*. 2009;395(1):93-102.
77. Zavala MPV, Robledo GBV, Olivas MAS, Díaz RJD, Oviedo CL. Maize (Zea mays): allergen or toleragen? Participation of the cereal in allergic disease and positivity incidence in cutaneous tests. *Rev Alerg Mex*. 2006;53(6):207-211.
78. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for

- wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergology International*. 2009;58(4):493-498. Available in: <https://doi.org/10.2332/allergolint.09-RAI-0125>
79. Wilson JM, Platts-Mills T. Red meat allergy in children and adults. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2019;19(3):229-235. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000523>
 80. Donnay C, Kopferschmitt-Kubler MC, Barderas R, Occupational rhinitis and asthma due to pig albumin and gammaglobulin, *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46(1):31-35.
 81. Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46:258-271.
 82. Espinosa-Pérez H. Biodiversity of fishes in Mexico. *Rev Mex Biodiv*. 2014;85:S450-S459. doi: 10.7550/rmb.32264.
 83. Taylor SL, Baumert JL. Worldwide food allergy labeling and detection of allergens in processed foods. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:227-234.
 84. Helbling A, Heydet R, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SG. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies or fish-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:517-523.
 85. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al.. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):426-433. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>
 86. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:28-57. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.04.008>
 87. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, Hentges F. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol*. 2014;5:179, doi: 10.3389/fimmu.2014.00179.
 88. Kuehn A, Scheuermann T, Hilger C, Hentges F. Important variations in parvalbumin content in common fish species: a factor possibly contributing to variable allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):359-366.
 89. Dijkema D, Emons JAM, Van de Ven AAJM, Oude Elberink JNG. Fish allergy: fishing for novel diagnostic and therapeutic options. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):64-71. doi: 10.1007/s12016-020-08806-5.
 90. Kuehn A, Hutt-Kempf E, Hilger C, Hentges F. Clinical monosensitivity to salmonid fish linked to specific IgE epitopes on salmon and trout beta-parvalbumins. *Allergy*. 2011;66(2):299-301.
 91. Raith M, Klug C, Sesztak-Greinecker G, Balic N, Focke M, Linhart B, Hemmer W, Swoboda I Unusual sensitization to parvalbumins from certain fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(5):571-572
 92. Kuehn A, Fischer J, Hilger C, Sparla C, Biedermann T, Hentges F. Correlation of clinical monosensitivity to cod with specific IgE to enolase and aldolase. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):670- 671. e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.09.005.
 93. Lee PW, Nordlee JA, Koppelman SJ, Baumert JL, Taylor SL. Measuring parvalbumin levels in fish muscle tissue: relevance of muscle locations and storage conditions. *Food Chem*. 2012;135(2):502-507. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.030>
 94. Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, et al. Molecular and immunological characterization of β' -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe. *Int Immunol*. 2014;26(3):139-147. doi: 10.1093/intimm/dxt051.
 95. González-Fernández J, Veleiro B, Daschner A, Cuéllar C. Are fish tropomyosins allergens? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(1):74-76.
 96. Hamada Y, Nagashima Y, Shiomi K. Identification of collagen as a new fish allergen. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;65(2):285-291.
 97. Kuehn A, Hilger C, Hentges F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:708-709.
 98. Buyuktiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, Sarti L, et al. IgE-mediated fish allergy in children. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):76. doi: 10.3390/medicina57010076.
 99. Debenedetti ÁL, Madrid E, Trelis M, Codes FJ, Gil-Gómez F, Sáez-Durán S, et al. Prevalence and risk of anisaki larvae in fresh fish frequently consumed in Spain: an overview. *Fishes* 2019;4:1-16. doi: 10.3390/fishes4010013.
 100. Hanaoka K, Takahagi S, Ishii K, Nakano M, Chinuki Y, Tanaka A, et al. Type-I-hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to *Gadus chalcogrammus* roe. *Allergol Int*. 2020;69(2):253-260. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.09.007>
 101. Viñas M, Postigo I, Suñén E, Martínez J. Urticaria and silent parasitism by Ascaridoidea: Component-resolved diagnosis reinforces the significance of this association. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2020;14(4):e0008177. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008177>
 102. Pascal M, Grishina G, Yang AC, Sánchez-García S, Lin J, Towle D, et al. Molecular diagnosis of shrimp allergy: efficiency of several allergens to predict clinical reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):521-9.e10. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.02.001>
 103. Faber MA, Pascal M, El Kharbouchi O, Sabato V, Hagendorens MM, Decuyper II, Bridts CH, Ebo DG. Shellfish allergens: tropomyosin and beyond. *Allergy*. 2017;72(6):842-848. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.13115>

104. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. EpidemAAITO: Features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multicenter study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:547-555.
105. El-Qutob B. Shrimp allergy: beyond avoidance diet. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49(6):252-256.
106. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2736-2746.e9.
107. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, Deacock S, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:483e90.
108. Abowei JFN, Ezekiel E. Potentials and uses of fish products and other aquatic animals. *Scientia Agriculturae*. 2013;3(3):70-81.
109. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(4):247-258.
110. Celi G, Brusca I, Scala E, Villalta D, Pastorello E, Farioli L, et al. House dust mite allergy and shrimp allergy: a complex interaction. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(5):205-209.
111. Wai CYY, Leung NYH, Leung ASY, Shum Y, Leung PSC, Chu KH, et al. Cell-based functional IgE assays are superior to conventional allergy tests for shrimp allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):236-244.e9.
112. Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, López R, Aguado E, López E, et al. Tropomyosin IgE positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy*. 2011;66:1375-1383.
113. Tuano KTS, Anvari S, Hanson IC, Hajjar J, Seeborg F, Noroski LM, et al. Improved diagnostic clarity in shrimp allergic non-dust mite sensitized patients. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39: 377-83.
114. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and house dust mite allergies: is the link tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(2):101-106.
115. Asero R, Mistrello G, Amato S, Ariano R, Colombo G, et al. Shrimp allergy in Italian adults: a multicenter study showing a high prevalence of sensitivity to novel high molecular weight allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(1):3-10.
116. Ittiporn S, Piboonpocanun S, Pacharn P, Visitsunthorn N, Thongngarm T, Jirapongsananuruk O. Natural resolution of non-anaphylactic shrimp allergy in patients diagnosed 10 years earlier by oral food challenge. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(4):249-257.