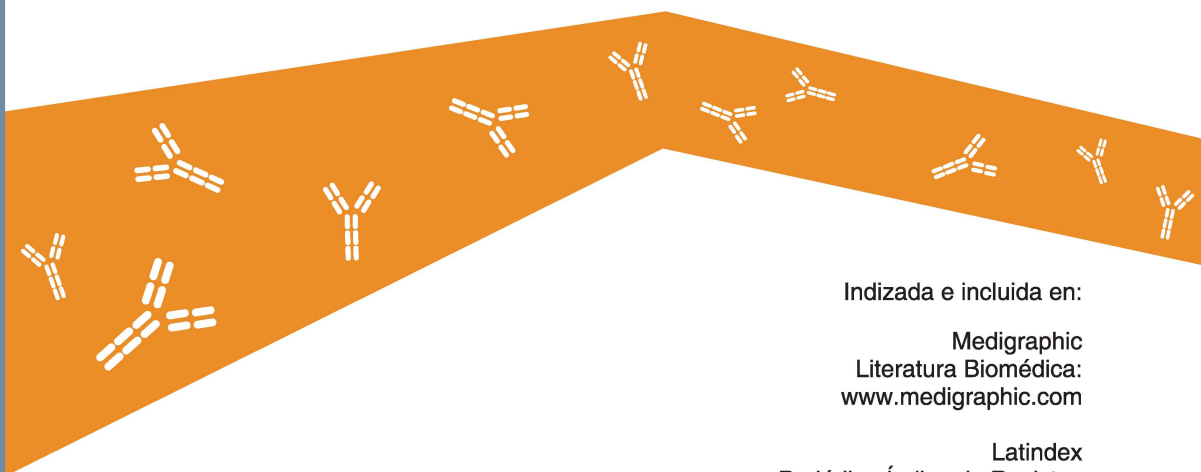


Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

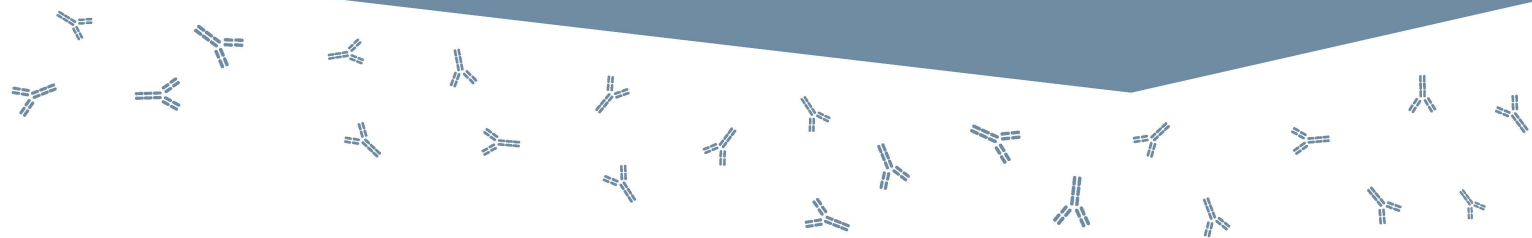
Latindex
Periódica-Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias
CICH-UNAM en sus formas
impresa, en línea y CD-ROM

Literatura Latinoamericana
en Ciencias de la Salud (LILACS)



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia





Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Editor

Dr. José G Huerta López

Coeditores

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dr. Gerardo T López Pérez

Editores Asociados

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Dr. José Antonio Ortega Martell

Comité Editorial

Dra. Amyra Ali Azamar Jacome

Dra. Sandra G Bautista García

Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco

Dr. Agles Cruz Avelar

Dr. Rodolfo García Caballero

Dr. José Santos Lozano Sáenz

Dr. David Alejandro Mendoza Hernández

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dra. Socorro Orozco Martínez

Dr. Alvaro Pedroza Meléndez

Dr. Francisco Eduardo Rivas Larrauri

Dra. Mónica Rodríguez González

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, Uruguay

Dr. Alejandro F Castellanos, EUA

Dr. Eduardo Egea, Colombia

Dr. Leonardo Greiding, Argentina

Dr. Manuel E Isart Fagundo, El Salvador

Dr. Lyndon Mansfield, EUA

Dr. Charles Naspits, Brasil

Dr. Rafael Oriol, Francia

Dr. Carlos Palma, Portugal

Dr. Olive Pérez, España

Dr. Gil Rodríguez, EUA

Dr. Natalio Salmón, Argentina

Dr. Juan F Schul, Uruguay

Órgano Oficial de:



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

**Mesa Directiva
2022-2023**

Presidente

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Secretaria suplente

Dra. Daniela Rivero Yeverino

Vicepresidente

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Tesorero

Dr. Ernesto Onuma Takane

Secretaria

Dra. Mónica Rodríguez González

Tesorera suplente

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla



Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Graciela González Cazañas

Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Gráfica y Diseño

DCG Diego Lozano Saavedra

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas es el Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Los artículos y fotografías publicados son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción total o parcial de este número sólo podrá hacerse previa aprobación del Editor de la revista.

Publicación cuatrimestral, un volumen (tres números) al año. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título núm. 7340. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5294. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2540-93. Registro Postal PP-PROV-020-93; Autorizado por SEPOMEX. Toda correspondencia deberá dirigirse al Editor de la revista. Correo electrónico: alergia@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por Graphimedic, SA de CV. Tel: 55 8589-8527 al 32.

E-mail: graphimedic@medigraphic.com Impreso en México.



www.medigraphic.com/alergia



Guía Mexicana de Alergia Molecular

Citar como: Rodríguez-González M, Costa-Domínguez MC, González-Bobadilla NY, Rodríguez-Romero A, Jiménez-Martínez MC, Pozo-Beltrán CF, Larenas-Linnemann D*. Guía Mexicana de Alergia Molecular. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (s1): s1-s172.

Nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia

Désirée Larenas Linnemann
Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México.
marlar1@prodigy.net.mx

Revisores externos (orden alfabético)

Joan Bartra Tomás
Hospital Clinic Barcelona

Joaquín Sastre Domínguez
Fundación Jiménez Díaz

Juan Valente Mérida Palacio
Clínica de Asma y Alergia

Pablo Manuel Mérida Rodríguez
Clínica de Asma y Alergia

Ramón López Salgueiro
Hospital Universitario y Politécnico La Fé

Apoyo financiero para publicación (sin injerencia en contenido académico)

DGAPA-UNAM (Proyecto PAPIIT IN-208418)
CONACYT (Proyecto Ciencia de Frontera CF 2019 – 87163)
Novartis
Laboratorio de Alergia Molecular
ThermoFisher Scientific



Colaboradores



Apellido	Nombre	Adscripción		ORCID
Rodríguez-González ¹	Mónica	Hospital Español de México	Ciudad de México	0000-0002-9149-1137
Costa-Domínguez ²	María del Carmen	Hospital Español de México	Ciudad de México	0000-0001-9335-5094
González-Bobadilla ³	Norma Yvett	Hospital Ángeles del Pedregal	Ciudad de México	0000-0002-0740-6156
Rodríguez-Romero ⁴	Adela	Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México	Ciudad de México	0000-0001-7641-6545
Jiménez-Martínez ⁵	María del Carmen	Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana	Ciudad de México	0000-0003-3982-9097
Pozo-Beltrán ⁶	César Fireth	Instituto de Servicios de Salud	Baja California Sur	0000-0002-8282-1851
Arce-Estrada	Gabriel Emmanuel	Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México	Ciudad de México	0000-0002-3944-3779
Arroyo-Rojano	María Isabel	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-4257-6505
Azamar-Jácome	Amyra Ali	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-0824-4443
Azuara-Sánchez	Antonio	Hospital Ángeles México	Ciudad de México	
Campos-Téllez	Héctor Hugo	Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS)	Ciudad de México	0000-0002-8284-2927
Cano-Salas	María del Carmen	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas	Ciudad de México	0000-0003-3954-1368
Castell-Toledo	Marisa Sophia	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0001-9067-5850
Castro-Oteo	Paola Guadalupe	Centro Médico ABC	Ciudad de México	0000-0002-2136-7165
Cerda-Reyes	Saraid	Unidad de Especialidades Médicas, SEDENA	Ciudad de México	0000-0002-8462822x
Chicurel-Levin	Isaac	Hospital Español de México	Ciudad de México	
Del Río-Navarro	Blanca Estela	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Ciudad de México	0000-0001-6441-8869
Díaz-Mina	Erick Fernando	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-9990-0177
García-Chávez	Margarita	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0003-0895-6667
García-Cruz	María de la Luz Hortencia	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas	Ciudad de México	0000-0002-5656-5196
García-Ramírez	Benjamín	Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México	Ciudad de México	0000-0002-5322-576X
Gómez-Meza	María del Refugio	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0001-7257-1919
González-Íñiguez	Karla Daniela	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-3796-7093

Apellido	Nombre	Adscripción		ORCID
González-Luna	Rodrigo Hiroshi	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-1038-9422
González-Tuyub	Yair Humberto	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-5707-0240
González-Uribe	Víctor	Universidad La Salle México	Ciudad de México	0000-0001-9053-7108
Hernández-Pérez	Christian Berenice	Secretaría de la Defensa Nacional	Ciudad de México	0000-0002-1121-0535
Huerta-Villalobos	Yunuen Rocío	Consulta privada	Ciudad de México	0000-0002-8836-1585
Jiménez-Chobillán	Marcos Alejandro	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Ciudad de México	0000-0001-6995-9453
Landa-Gutiérrez	Ricardo	Ismael Cosío Villegas	Ciudad de México	0000-0002-2694-7249
Loredo-Mayer	Alejandro	Instituto Politécnico Nacional Hospital Naval de Especialidades de Veracruz, Secretaría de Marina	Veracruz	0000-0003-0800-1465
Luna-Pech	Jorge Agustín	Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara	Jalisco	0000-0001-6278-964X
Macías-Garza	Jorge Eduardo	Universidad Westhill	Ciudad de México	0000-0001-6548-8332
Nava-Ramírez	Claudine Isela	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-7880-7096
Navarrete-Rodríguez	Elsy Maureen	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Ciudad de México	0000-0001-9876-3206
Navarro-González	Pedro Iván	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0001-7409-3690
Ortega-Jordá Rodríguez	Elisa	Hospital Ángeles Puebla	Puebla	0000-0001-5728-3644
Ortega-Martell	José Antonio	Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo	Hidalgo	0000-w0003-0828-950X
Partida-Gaytán	Armando	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Ciudad de México	0000-0002-8868-9257
Ramírez-Alejandri	Ana Erandy	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-5672-8899
Ramírez-Rodríguez	Miguel Alejandro	Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México	Ciudad de México	0000-0002-3341-3384
Ramos-Barragán	Victoria Eugenia	Universidad Iberoamericana	Ciudad de México	0000-0002-6136-1817
Rivero-Yeverino	Daniela	Hospital Universitario de Puebla	Puebla	0000-0002-7586-2276
Rojo-Gutiérrez	María Isabel	Hospital Juárez de México	Ciudad de México	0000-0003-4562-4477
Rosas-Fernández	Rodrigo	Hospital Amerimed	Quintana Roo	0000-0001-6469-3369
Sánchez-León	María del Carmen	Instituto Politécnico Nacional	Ciudad de México	0000-0002-5345-1636
Torres-Huerta	Karen Noemí	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0001-9006-1023
Vargas-Campuzano	Edgar	Secretaría de Salud de Guanajuato	Ciudad de México	0000-0003-0461-204X
Vega-Díaz	Tania Lisset	Hospital Regional «General Ignacio Zaragoza», ISSSTE	Ciudad de México	0000-0002-3559-7148
Velázquez-Soto	Henry	Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana	Ciudad de México	0000-0002-7405-4875
Larenas-Linnemann*	Désirée Erlinda Sophia	Centro de Excelencia en Asma y Alergia, Hospital Médica Sur	Ciudad de México	0000-0002-5713-5331

**Guía Mexicana
de Alergia
Molecular**





Contenido/ Contents



- s6** **Prólogo de la Guía Mexicana de Alergia Molecular**
Prologue of the Mexican Guide to Molecular Allergy
- s8** **Prefacio**
Preface
- s9** **Agradecimientos**
Acknowledgment
- s10** **Glosario**
Glossary
- s12** **Resumen**
Abstract
- s13** **Introducción**
Introduction
Mónica Rodríguez-González
- s18** **Capítulo 1. Propiedades moleculares de los alergenos**
Chapter 1. Molecular properties of allergens
Miguel Alejandro Ramírez-Rodríguez, Benjamín García-Ramírez,
Adela Rodríguez-Romero
- s42** **Capítulo 2. Diagnóstico molecular**
Chapter 2. Molecular diagnostics
María del Carmen Jiménez-Martínez, Henry Velázquez-Soto
- s57** **Capítulo 3. Alergia respiratoria**
Chapter 3. Respiratory allergy
Mónica Rodríguez-González, Gabriel Emmanuel Arce-Estrada,
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-Iñiguez,
Rodrigo Hiroshi González-Luna, Yair Humberto González-Tuyub,
Víctor González-Uribe, Alejandro Jiménez-Chobillon, Alejandro Loredó-Mayer,
Jorge A. Luna-Pech, Claudine Isela Nava-Ramírez, Elsy M. Navarrete-Rodríguez,
Pedro Iván Navarro-González, 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





s91 Capítulo 4. Alergia alimentaria

Chapter 4. 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-Urbe, 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

s138 Capítulo 5. Alergia al veneno de himenópteros

Chapter 5. Hymenoptera venom allergy

María del Carmen Costa-Domínguez

s145 Capítulo 6. Alergia al látex

Chapter 6. Latex allergy

María del Carmen Costa-Domínguez, Jorge Eduardo Macías-Garza

s151 Capítulo 7. Anafilaxia

Chapter 7. Anaphylaxis

María del Carmen Sánchez-León

s155 Capítulo 8. Reactividad cruzada

Chapter 8. Cross-reactivity

Norma Yvett González-Bobadilla, Ricardo Landa-Gutiérrez, Rodrigo Rosas-Fernández, Christian Berenice Hernández-Pérez





Prólogo de la Guía Mexicana de Alergia Molecular

Prologue of the Mexican Guide to Molecular Allergy

Una idea generalizada de los médicos especialistas en alergia es cuestionarse el por qué y para qué se necesita un diagnóstico molecular tan específico y selectivo si al final del día nuestros pacientes mejoran con los tratamientos e inmunoterapia con alérgeno que se utiliza desde que iniciamos nuestra formación médica como alergólogo y a lo largo de todos estos años. Otro cuestionamiento es para qué saber cuál es el epítipo o alérgeno mayor si los extractos comerciales de la mayoría de los fabricantes de alérgenos no informan el porcentaje exacto del contenido de alérgenos. Estas dos interrogantes son ciertas, pero derivan en que haya pacientes que en la práctica diaria reciban más alérgenos en su inmunoterapia que los que verdaderamente necesitan. Lo mismo sucede con los pacientes que con las pruebas cutáneas (nuestro estándar de referencia diagnóstica para sensibilización alérgica) demuestran resultados positivos al polen de árboles, gramíneas y a múltiples alimentos, mismos que son eliminados (en ocasiones injustificadamente) de sus dietas, en quienes en realidad sucede el fenómeno inmunológico y clínico de reactividad cruzada.

Haciendo sinonimia al tratar un paciente con una infección de vías respiratorias cuya etiología sabemos que es hasta 80% de origen viral, es de todos conocido que se aplica el clásico “bombazo” intramuscular de una cefalosporina de última generación más un esteroide a un paciente que al tercer o cuarto día va a autolimitar su padecimiento haciendo de esto una “mala práctica terapéutica” con los efectos secundarios no deseados que todos conocemos y que ampliamente criticamos.

Al tener un diagnóstico molecular y específico de los epítipos responsables de la sintomatología del paciente, presionaremos a los laboratorios productores de alérgenos a hacer que sus productos contengan en forma específica la cuantificación y explícito el contenido de los alérgenos. Tengan por seguro que como médicos elegiríamos a la empresa cuyos extractos alérgénicos sean los más confiables, seguros y puros en beneficio de nuestros pacientes, y desde luego en la satisfacción de poder ayudar a sanarlos.

Es por ello que este excelente grupo de jóvenes alergólogos tomaron la iniciativa de elaborar esta primera *Guía Mexicana de Alergia Molecular* haciendo un esfuerzo sin precedentes, basándose en información verdadera de acuerdo a la evidencia científica de cientos de artículos relacionados con la alergia molecular, seleccionados, documentados y analizados ya en la mayoría de las “guías madre o posicionamientos internacionales”, en la que se hace patente el enorme desarrollo que en los últimos 10 años ha tenido el conocimiento de las moléculas específicas responsables de la sintomatología de los pacientes alérgicos a nivel mundial sobre todo en Europa y en países desarrollados.

La finalidad de esta guía es mejorar el cuidado, la toma de decisiones terapéuticas, el pronóstico, tratamiento y orientación de nuestros pacientes mexicanos mediante el uso de flujogramas lógicos, didácticos y amables que orienten y faciliten a los médicos alergólogos de todas las generaciones en el entendimiento de la “alergia molecular”, y así lograr entusiasmarlos en el manejo de un diagnóstico puntual y con ello alcanzar una “buena práctica médica actualizada y de vanguardia”. De esta manera, hacer que el rápido desarrollo de estudios genómicos, sistemas biológicos y sistemas médicos se vuelvan una realidad en el manejo inmunoalérgico, es decir, “hecho a la medida” y que al adquirir el conocimiento molecular, los médicos experimentados en ello nos subamos al campo de la inmunoterapia con alérgeno verdaderamente específica y al manejo de las terapias biológicas que no sólo nos posiciona a la vanguardia, sino también al futuro ya presente en el abordaje y tratamiento de los pacientes alérgicos.

Roberto Efraín Osorio-Escamilla
Alergólogo y Pionero en el campo de la alergología molecular en México.



Prefacio

Preface

Los avances en medicina de precisión también han impactado ampliamente en el campo de la alergología, en los últimos años se han obtenido grandes avances en la descripción de biomarcadores en el diagnóstico de alergia molecular (también llamado diagnóstico molecular o por componentes), lo que ha generado nuevos métodos para el diagnóstico y tratamiento, además ha abierto un camino hacia una clasificación más precisa y a opciones terapéuticas específicas e individualizadas. Contar con biomarcadores específicos, sensibles y confiables es primordial para seleccionar las medidas preventivas y el tratamiento adecuado para el paciente.

El diagnóstico molecular permite identificar el perfil de sensibilización del paciente dirigido a los componentes moleculares del alérgeno y mejora la precisión diagnóstica, ya que permite identificar moléculas de sensibilización especie-específica de moléculas de reactividad cruzada, moléculas asociadas con mayor riesgo de reacciones sistémicas, y permite orientar la respuesta al tratamiento y es un complemento excelente y necesario al interrogatorio y prueba cutánea (ya sea selección de alérgenos para inmunoterapia, ya sea para excluir alimentos en dieta).

El diagnóstico molecular puede realizarse únicamente *in vitro*, en pacientes con alergia mediada por IgE; mejora la sensibilidad y especificidad analítica, diagnóstica, provee resultados cuantitativos o semicuantitativos (según la plataforma) y el procesamiento es automatizado. En la actualidad existen diferentes alternativas comerciales para realizar determinaciones de IgE específica *in vitro*, dichas pruebas diagnósticas deben ofrecer un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, así como ofrecer una amplia gama de alérgenos tanto nativos como recombinantes.

Desde el nacimiento de la Alergología Molecular, a finales de la década de los años ochenta, se ha dado un fuerte impulso a la difusión del conocimiento en esta materia y durante los últimos años se ha reorientado la educación a los médicos residentes en formación sobre esta disciplina a fin de que cada vez más se pueda aplicar en el ejercicio diario de la Alergología; asimismo este campo se ha extendido a científicos en las áreas de química, biología y ciencias biomédicas.

En esta Guía Mexicana de Alergia Molecular, médicos clínicos, científicos y profesionistas de la salud de diversas especialidades (alergólogos, pediatras, internistas, urgenciólogos, otorrinolaringólogos, neumólogos, médicos familiares, nutriólogos, químicos, químico farmacobiólogos) nos dimos a la tarea de transmitir una revisión actualizada aunada a la experiencia clínica a fin de orientar el conocimiento en esta área tan importante y seguir impulsando su difusión y estudio.

Dra. María del Carmen Costa-Domínguez

Agradecimientos

Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales

Por creer en este proyecto académico, impulsar a los jóvenes alergólogos a tener iniciativa y ser un gran ejemplo.

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Por el apoyo a lo largo de este proyecto y por demostrar que trabajando juntos somos más fuertes.

Dr. José Guadalupe Huerta López

Por abrirnos el camino de la enseñanza en la Alergología.

A nuestros revisores externos nacionales e internacionales por el tiempo, dedicación y orientación a lo largo de la generación de la Guía.



Glosario

Alergeno: componente molecular con capacidad inmunogénica.

Alergeno mayor: alergeno cuya sensibilización está presente en más de 50% de los pacientes con alergia.

Alergeno menor: alergeno cuya sensibilización está presente en menos de 50% de los pacientes con alergia.

Alergia: manifestaciones clínicas desencadenadas por el contacto con una fuente alérgica capaz de desencadenar respuesta inflamatoria alérgica.

A-RISC: (por sus siglas en inglés para: *Allergens'-Relative Identity, Similarity and Cross-reactivity*) índice de reactividad cruzada calculado a partir de homología, similitud e identidad entre dos o más alergenos.

Atopia: predisposición genética a generación de inflamación alérgica mediante producción de Inmunoglobulina E frente al alergeno.

Componente molecular: molécula presente del alergeno con capacidad inmunogénica.

Componente molecular natural: alergeno purificado extraído desde fuente alérgica, se identifica como prefijo “n” para la nomenclatura de los alergenos.

Componente molecular recombinante: alergeno producido por microorganismos genéticamente modificados, se identifica como prefijo “r” para la nomenclatura de los alergeno.

Diagnóstico molecular: abordaje del perfil de sensibilización basado en componentes moleculares.

Dispersión molecular: secuencia progresiva en la sensibilización a moléculas alérgicas dentro de una misma fuente alérgica, se considera desencadenada por la sensibilización frente a una molécula “iniciadora” posterior a la que se lleva a cabo la “cascada” de sensibilización a otras moléculas. Ha sido hipotetizado y demostrado en algunas cohortes de pacientes con alergia respiratoria al polen de pasto y de ácaros de polvo casero.

Epítipo: determinante antigénico (del componente molecular) que es reconocido por las inmunoglobulinas.

Epítipo conformacional: secuencia discontinua de aminoácidos que adquiere capacidad inmunogénica dependiendo de la estructura en que se encuentre.

Epítipo linear: secuencia continua de aminoácidos con capacidad inmunogénica.

Especie-específico: sensibilización a un alergeno que se considera marcador genuino o verdadero de dicha fuente alérgica.

Extracto alérgico: alergeno compuesto de moléculas alérgicas y no alérgicas.

Fuente alérgica: especie biológica de la que deriva el alergeno.

Homología: es el término aludido a la ascendencia evolutiva común de dos secuencias.

Identidad: en alergia y reactividad cruzada se refiere a qué tan idéntico es una secuencia de aminoácidos derivada de dos proteínas.

Inhibición cruzada: estudio *in vitro* para demostrar sensibilización primaria de reactividad cruzada entre alergenos. Para su realización ha sido demostrada la IgE específica para un alergeno X; por lo que se utilizará suero del paciente y se incubará con el mismo alergeno X en una fase sólida, se lava el sobrenadante y se expone a continuación a otro

alergeno Y en fase sólida. Se mide cuánto se inhibe la unión con el segundo alergeno (alergeno Y) debido a la reactividad cruzada.

Isoalergeno: variante de la secuencia de aminoácidos del alergeno con más de 67% de homología.

Monomolecular: paciente sensibilizado a un solo alergeno.

Monosensibilizado: paciente sensibilizado a una fuente alérgica.

Oligomolecular: paciente sensibilizado a dos a cuatro alergeno.

Oligosensibilizado: paciente sensibilizado a dos a cuatro fuentes alérgicas.

Panalergeno: componente molecular ubicuo, presente en diferentes fuentes alérgicas.

Plataforma múltiple: analizador *in vitro* que detecta más de un componente molecular por ensayo realizado.

Plataforma sencilla: analizador *in vitro* que detecta un componente molecular por ensayo realizado.

Polimolecular: paciente sensibilizado a cinco o más alergeno.

Polisensibilizado: paciente sensibilizado a cinco o más fuentes alérgicas.

Reactividad cruzada: respuesta inmunológica inducida por un alergeno distinto al cual se sensibilizó el paciente originalmente, se debe a homología, similitud e identidad entre dos alergenos.

Sensibilización alérgica: presencia de IgE específica al componente molecular o al extracto alérgico.

Similitud: en alergia y reactividad cruzada, se refiere al porcentaje de residuos alineados que son semejantes en cuanto a propiedades fisicoquímicas tales como el tamaño, carga e hidrofobicidad.



Abreviaturas y siglas

A-RISC: *allergens'-relative identity, similarity and cross-reactivity.*

Ab: anticuerpo (*antibody*).

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Ag: antígeno.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

ALEX: *allergen explorer.*

Alfa-gal: galactosa-alfa-1,3-galactosa.

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

ATP: trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*).

CAP: proteínas secretoras ricas en cisteína, antígeno 5 y proteínas relacionadas con la patogénesis 1 (*cysteine-rich secretory proteins, antigen 5, and pathogenesis-related 1 proteins*).

CCD: determinantes de reacción cruzada de los carbohidratos (*cross-reactive carbohydrate determinants*).

CCL: quimiocinas.

CRD: diagnóstico resuelto por componentes (*component resolved diagnosis*).

ELISA: ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (*enzyme linked immunosorbent assay*).

FcεRI: receptor de alta afinidad para IgE.

FEIA: fluoro-enzimo-inmunoensayo (*fluorimetric enzyme-linked immunoassay*).

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico (*fractional exhaled nitric oxide*).

FEV: volumen espiratorio forzado (*forced expiratory volume*).

FVC: capacidad vital forzada (*forced vital capacity*).

GST: glutatión S-transferasas.

HMW: alto peso molecular (*high molecular weight*).

IFN-γ: interferón gamma.

IgA: inmunoglobulina A.

IgE: inmunoglobulina E.

IgG: inmunoglobulina G.

IgY: inmunoglobulina Y.

IL: interleucina.

ISAC: *immuno solid phase allergen chip.*

ISU-E: unidades estandarizadas ISAC.



ITA: inmunoterapia con alérgeno.
ITO: inmunoterapia oral.
ITSC: inmunoterapia subcutánea.
ITSL: inmunoterapia sublingual.
LMW: bajo peso molecular (*low molecular weight*).
LPS: lipopolisacárido.
mano EFHand: motivo estructural Hélice-Asa-Hélice que une calcio.
MMXF: peroxidasa del rábano.
MUXF: bromelina de la piña.
nsLTP: proteínas no específicas que transfieren lípidos (*non-specific lipid transfer proteins*).
PC: prueba cutánea.
PFS: *pollen food syndrome*.
pH: potencial de hidrógeno.
PR: relacionada con la patogenicidad (*pathogenesis-related*).
PRP: proteína relacionada con la patogenicidad (*pathogenesis-related proteins*).
RANTES: *regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted*.
RAST: ensayo radio-alergo-inmunosorbente (*radio-allergo immunosorbent test*).
SAFS: asma grave y sensibilización a los hongos (*severe asthma and fungal sensitization*).
SAO: síndrome de alergia oral.
SCGB: secretoglobinas.
sIgE: IgE específica (*specific IgE*).
SOD: superóxido dismutasas.
TARC: *thymus and activation-regulated chemokine*.
TGF- β : factor de crecimiento transformante β (*transforming growth factor beta*).
Th: T cooperador (*T helper*).
tIgE: IgE total.
TIM: triosa fosfato isomerasa (*triosephosphate isomerase*).
TLP: proteína tipo taumatina (*thaumatin-like protein*).
TSLP: linfopoyetina estromal tímica (*thymic stromal lymphopoietin*).
VPN: valor predictivo negativo.
VPP: valor predictivo positivo.



RESUMEN

Introducción: en México, el abordaje diagnóstico del paciente con enfermedades alérgicas se centra en la determinación del perfil de sensibilización alérgica (IgE específica) dirigida a los extractos alergénicos. La alergia molecular representa una herramienta de medicina de precisión donde se establece la sensibilización puntualmente al alérgeno (en su mayoría, proteínas alergénicas), lo que permite profundizar la precisión diagnóstica, la toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico del paciente. En la actualidad ya contamos con el acceso a la determinación *in vitro* del perfil de sensibilización hacia los alérgenos que han demostrado una mayor relevancia clínica. **Objetivo:** presentar la *Guía Mexicana de Alergia Molecular* que abarca temas que describen desde las estructuras moleculares de los alérgenos, la relevancia clínica que representa conocer a qué familias alergénicas pertenecen los alérgenos estudiados en los pacientes, las técnicas de laboratorio para su determinación y análisis, las características de los alérgenos clínicamente relevantes hasta los flujogramas para la toma de decisiones en la selección e interpretación de los resultados obtenidos.

Material y métodos: con la participación de profesionistas, tanto alergólogos como especialistas en áreas afines, expertos y líderes de opinión en el tema, se revisaron los documentos internacionales publicados: el consenso de alergia molecular emitido por la Organización Mundial de Alergia y los manuales de alergia molecular publicados por la Academia Europea de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (primera y segunda edición) y la Sociedad Alemana de Alergia. Se seleccionaron los alérgenos que se encuentran disponibles comercialmente en México para facilitar el conocimiento sobre la selección e interpretación aterrizado a la práctica clínica diaria. **Resultados:** se presenta por primera vez en un documento académico mexicano una descripción exhaustiva de los alérgenos desde el punto de vista molecular con una orientación clínica y de gran relevancia e impacto para el abordaje del paciente con alergia mediada por IgE. Se emite una orientación clínica así como puntos de buena práctica. **Conclusiones:** un grupo amplio de expertos en alergia molecular facilitan el acceso a la información completa y práctica con relación al abordaje del paciente con alergia mediada por IgE, cuyo diagnóstico molecular mejora el abordaje.

Palabras clave: alergenidad, alérgeno, alergia, inmunoglobulina E, panalérgeno, reactividad cruzada.

ABSTRACT

Introduction: in Mexico, the diagnostic approach to patients with allergic diseases focuses on determining the profile of allergic sensitization (specific IgE) directed at allergenic extracts. Molecular allergy represents a precision medicine tool where sensitization to the allergen (mainly allergenic proteins) is established in a timely manner, which allows further diagnostic precision, therapeutic decision-making and patient prognosis. Currently we already have access to *in vitro* determination of the sensitization profile towards allergens that have shown greater clinical relevance. **Objective:** to present the Mexican Molecular Allergy Guideline, which covers topics that describe the molecular structures of allergens, the clinical relevance of knowing which allergenic families the allergens studied in patients belong to, laboratory techniques for their determination and analysis, the characteristics of the clinically relevant allergens and also, flow charts for decision making in the selection and interpretation of the results obtained. **Material and methods:** with the participation of professionals, both allergists and other specialists in related areas, experts and opinion leaders on the subject, published international documents were reviewed: the molecular allergy consensus issued by the World Allergy Organization and the molecular allergy manuals published by the European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (version 1 and 2) and by the German Allergy Society. The allergens that are commercially available in Mexico were selected to facilitate knowledge about the selection and interpretation grounded in daily clinical practice. **Results:** for the first time in a Mexican academic document, an exhaustive description of allergens is presented from the molecular point of view. A clinical orientation is issued, as well as points of good practice that will impact on the approach to our patients with IgE-mediated allergy. **Conclusions:** a large group of experts in molecular allergology facilitate access to complete and practical information regarding the approach to patients with IgE-mediated allergy, whose molecular diagnosis improves the approach.

Keywords: allergenicity, allergen, allergy, immunoglobulin E, panallergen, cross-reactivity.



Introducción

Introduction

Mónica Rodríguez-González*

PANORAMA GENERAL

Las enfermedades alérgicas afectan a millones de personas en el mundo. Desde su descubrimiento en 1967, el papel de la inmunoglobulina E (IgE) como mediador de la inflamación alérgica ha permitido conocer el mecanismo fisiopatológico en este tipo de alergia mediada por IgE. Asimismo, demostrar la sensibilización alérgica (presencia de IgE específica) frente al alérgeno es fundamental para el abordaje diagnóstico e incluso ha orientado el desarrollo de intervenciones terapéuticas que interfieren con dicha inflamación alérgica.

Como parte del abordaje del paciente con alergia mediada por IgE, se busca determinar cuál es la fuente alérgica que desencadena la inflamación alérgica en un paciente atópico. Desde hace más de 100 años se utiliza el extracto alérgico para realizar prueba cutánea de alergia y se mide indirectamente la presencia de IgE específica capaz de activar y desgranular la célula cebada en la dermis de la piel de la espalda o de los antebrazos con la presencia de pápulas, eritema y prurito local. A partir del descubrimiento de la IgE, también se han desarrollado diferentes metodologías para la detección y cuantificación *in vitro* de IgE específica frente al extracto alérgico.

ALERGOLOGÍA MOLECULAR

En el campo de la medicina, los avances en la ciencia y en la tecnología han repercutido de manera importante tanto en los métodos diagnósticos como en las opciones terapéuticas, con lo que se impacta de forma notable en el pronóstico de nuestros pacientes. Desde finales de la década de los 80, se estableció el concepto del “diagnóstico resuelto por componentes” (CRD por sus siglas en inglés),¹ con el que se permite conocer el perfil de sensibilización del paciente con alergia mediada por IgE, más allá del extracto alérgico, demostrando cuáles son los componentes moleculares alérgicos reconocidos puntualmente por la IgE específica del paciente, y es así como surge el concepto de la “alergia o alergología molecular”.

NOMENCLATURA

Tras su descubrimiento y caracterización, los alérgenos son aceptados para su registro por el subcomité de la nomenclatura de alérgenos de la Organización Mundial de la Salud en conjunto con la Unión Internacional de Sociedades en Inmunología <http://www.allergen.org/>. La nomenclatura oficial se basa en la abreviatura del género (las tres o cuatro primeras letras), seguida de la especie (una o dos letras siguientes) de la fuente alérgica y un

* Autor corresponsal.

Citar como: Rodríguez-González M.
Introducción. Alergia Asma Inmunol
Pediatr. 2022; 31 (s1): s13-s17.
<https://dx.doi.org/10.35366/108836>

número arábigo de acuerdo al orden en que fue descubierto. Pueden identificarse con el prefijo “n” en caso de tratarse de componentes naturales o “r” en caso de haber sido sintetizados con tecnología recombinante. Por otra parte, es conocido que las especies pueden evolucionar a partir de la duplicación de genes con mutaciones que incluyen adición o deleción de nucleótidos para producir proteínas alternativas con función similar, lo que genera isoalergenos, isoformas o variantes dentro de un organismo u organismos relacionados entre las mismas especies. La nomenclatura de los isoalergenos incluye la adición de dos o más dígitos después del número arábigo y el punto decimal; secuencias con ~67% de identidad al alergeno original se denominan isoalergenos, mientras que secuencias que difieren < 90% de identidad se denominan isoformas o variantes.

Ejemplo 1:

Fuente alergénica: ácaro de polvo casero: *Dermatophagoides farinae*
Nombre del alergeno registrado OMS/IUIS: Der f 1
nDer f 1.0101

Ejemplo 2:

Fuente alergénica: cacahuete *Arachis hypogaeae*
Nombre del alergeno registrado OMS/IUIS: Ara h 2
rAra h 2.0101

ALERGENOS

Hablar de alergenios se ha vuelto sinónimo de hablar de proteínas alergénicas (como son en su mayoría) sin dejar de lado algunas excepciones como la galactosa, alfa-1,3-galactosa (alfa-gal) en alergia a la carne de mamífero no primate o los marcadores de reactividad cruzada de hidratos de carbono (CCD por sus siglas en inglés). Es importante hacer notar este distintivo porque los alergenios forman parte de familias de proteínas alergénicas de acuerdo a la secuencia de aminoácidos y a su similitud estructural. Existe una base de datos de la clasificación de los alergenios de acuerdo a su familia de proteínas alergénicas (<http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>), donde además se detalla su función biológica y la relación con otros alergenios. Los alergenios a los que estamos expuestos derivan de los reinos naturales de las plantas, de los animales y de los hongos; debido a que tienen orígenes comunes a lo largo de su evolución. Distintas fuentes alergénicas comparten alergenios (panalergenios) o están compuestos de alergenios parecidos entre ellos, que podrán ser reconocidos por una misma IgE, ya que existe similitud (homología) entre la secuencia de aminoácidos del epítipo que es la estructura molecular reconocida por las regiones hipervariables de la IgE del paciente. Estudiar los alergenios desde el punto de vista químico es clínicamente relevante, ya que la alergenicidad en algunos casos es modificable, por ejemplo, por efecto del pH, de la temperatura, de la acción enzimática de la digestión y del efecto químico de algunas sustancias con las que el alergeno puede estar en contacto.

Hay alergenios que son termodinámicamente estables, por lo que en un paciente con alergia alimentaria debemos evitarlos en la dieta en cualquier presentación, mientras que si otro es termodinámicamente inestable (o lábil), puede desnaturalizarse e inactivarse como proteína alergénica una vez que es sometido a cocción u horneado y el paciente puede consumir el alimento.

Los alergenios, al ser reconocidos por el sistema inmunológico, ávida y específicamente inducen una serie de señales intracelulares e intercelulares que se traducen en inflamación alérgica, ya sea local o sistémica, ya sea de forma inmediata, episódica o persistente, desde muy leve hasta potencialmente fatal como la forma más grave de

la alergia que es la anafilaxia. Asimismo, conocerlos desde el punto de vista molecular permite saber hasta qué punto su actividad biológica puede tener efecto directo induciendo daño al epitelio del hospedero tras su exposición.

Hay alergenos como Der p 1 (proteasa de cisteína) que es enzimáticamente activa y puede tener efectos locales como la inducción de alarminas por parte de las células epiteliales del tracto respiratorio, además de contribuir a que se instaure una respuesta inmunológica tipo 2 y la subsecuente generación de IgE específica al alergen.

MEDICINA DE PRECISIÓN

El concepto de la medicina de precisión busca la personalización de la práctica médica orientando individualmente las intervenciones terapéuticas. En este campo, el diagnóstico molecular del paciente con alergia permite mirar más allá de los extractos alergénicos para conocer específicamente los componentes alergénicos. Ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad tanto diagnóstica como analítica. Los estudios epidemiológicos transversales y longitudinales en diferentes partes del mundo han permitido establecer cuál es el perfil de sensibilización basado en componentes moleculares alergénicos y con esto, estratificar de acuerdo a fenotipos de gravedad, de progresión de enfermedad, de tolerancia, incluso de mejor respuesta a la inmunoterapia con alergen (ITA). También para identificar patrones de dispersión molecular (de monosensibilización a polisensibilización) a lo largo del tiempo. Las directrices del futuro de los extractos utilizados para la ITA han empezado a enfocarse en componentes moleculares alergénicos, por lo que será imprescindible conocer el perfil individual de cada paciente. En otras partes del mundo, el abordaje molecular del paciente con alergia es ya parte del abordaje rutinario desde hace más de una década.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA PRUEBA CUTÁNEA

La prueba cutánea sigue siendo la principal herramienta diagnóstica con que contamos para demostrar la sensibilización al extracto alergénico de nuestros pacientes, ya que es accesible, rápida, segura, sensible y específica; sin embargo, no demuestra el perfil de sensibilización molecular, no distingue la sensibilización especie-específica de la sensibilización a un panalergen, ni alergen de reactividad cruzada. Tampoco permite estratificar a los pacientes de acuerdo a la gravedad.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El diagnóstico molecular permite expandir el conocimiento acerca del perfil de sensibilización alérgico en nuestros pacientes con implicaciones clínicas relevantes.² Una de las principales limitantes para nuestra práctica clínica es el costo y la accesibilidad para realizar el abordaje molecular en nuestros pacientes con alergia mediada por IgE. Otra limitante ha sido la falta de educación concretamente en esta área, así como la ausencia de un documento nacional que permita conocer cómo y por qué es factible hacer el abordaje molecular en nuestros pacientes.

El resultado positivo de una prueba cutánea o de la IgE sérica al extracto alergénico (por ejemplo, IgE positiva para perro, manzana, ciprés) sigue siendo una herramienta muy útil y accesible para determinar la sensibilización alérgica del paciente. Sin embargo, no logra reconocer cuáles son los alergen (componentes moleculares alergénicos) que puntualmente son reconocidos por la IgE específica del paciente; es decir, un resultado

positivo frente al extracto alergénico no logra distinguir al alergeno mayor de uno menor, un alergeno que sea marcador de sensibilización especie-específica de un panalergeno, ni una sensibilización por alergenos de reactividad cruzada.

ALCANCES Y LIMITACIONES DEL PRESENTE DOCUMENTO

Hoy en día se encuentran comercialmente disponibles diferentes plataformas analíticas para la detección y cuantificación de IgE específica frente al alergeno (componente molecular alergénico) y se ha descubierto la utilidad del diagnóstico molecular en alergia.

El espectro clínico abarca la alergia respiratoria, alergia alimentaria, alergia a veneno de himenópteros, alergia al látex y abordaje del paciente con anafilaxia. La presente guía describe el abordaje molecular enfocado en estos escenarios clínicos.

Quedan fuera del alcance del presente documento:

1. La alergia a medicamentos: componentes moleculares alergénicos de medicamentos.
2. La alergia no mediada por IgE: diagnóstico molecular en alergia no mediada por IgE.
3. Diagnóstico molecular en enfermedades no alérgicas.
4. Los componentes moleculares alergénicos que no se encuentran comercialmente disponibles en nuestro país en el momento de preparación de la presente guía.

NOTA AL LECTOR

A lo largo de la presente Guía, los invitamos a recorrer el camino académico empezando por las bases moleculares y el fundamento químico de los alergenos (Capítulo 1), continuando por el entendimiento de las técnicas de laboratorio hacia el diagnóstico molecular (Capítulo 2) y alcanzando los contextos clínicos de la alergia mediada por IgE orientada por el abordaje molecular: alergia respiratoria (Capítulo 3), alergia alimentaria (Capítulo 4), alergia al veneno de himenópteros (Capítulo 5), alergia al látex (Capítulo 6), anafilaxia (Capítulo 7) y finalmente descubriendo la relación y cruces antigénicos entre diferentes alergenos en el contexto de la reactividad cruzada (Capítulo 8).

El presente documento sugiere recomendaciones basadas en los extractos comercialmente disponibles con que contamos en este momento en nuestro país. Se enfatiza en que no son los únicos; sin embargo, para lograr la practicidad y la relevancia para nuestra consulta diaria consideramos relevante aterrizar tanto el análisis del diagnóstico molecular como las tablas basadas en alergenos (componentes moleculares) y los algoritmos para el abordaje de decisiones clínicas (Capítulos 3 a 6) basados en aquéllos con que contamos en nuestro país. La mayor parte de los estudios clínicos con que contamos actualmente son descriptivos, se estudia el perfil de sensibilización de una población específica, en ocasiones correlacionando con la clínica y otras veces únicamente informando sobre el perfil de sensibilización cuantificable en el estudio *in vitro*. Se ha detectado variabilidad en el perfil de sensibilización molecular en distintas poblaciones de acuerdo a las diferencias geográficas y ambientales así como al tipo de dieta, por lo que no necesariamente son extrapolables a otras poblaciones. Sin embargo, al ser un área de investigación clínica reciente, es la información con la que contamos e invitamos a motivar su uso cotidiano durante el abordaje del paciente con alergia mediada por IgE, así como en el desarrollo de protocolos e investigación clínica regionales.

La presente guía es resultado de un trabajo colaborativo y multidisciplinario entre colegas alergólogos y no alergólogos, profesionistas de la salud para promover el cam-

po de la alergia molecular con énfasis en nuestros pacientes en México, logrando una verdadera medicina de precisión en este campo de la alergia mediada por IgE.

Los autores de esta obra ofrecen, a la comunidad médica y científica una revisión ampliada y sobre todo práctica que ha sido producto de una elevada calidad científica y de la experiencia al aplicar sus conocimientos a este campo de la alergología.

REFERENCIAS

1. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29(7):896-904. Available in: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x>
2. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1442-1460. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x>



Capítulo 1

Propiedades moleculares de los alérgenos

Molecular properties of allergens

Miguel Alejandro Ramírez-Rodríguez, Benjamín García-Ramírez, Adela Rodríguez-Romero*

RESUMEN

Este capítulo es una amplia revisión de los alérgenos y la alérgenicidad desde el punto de vista bioquímico e inmunológico, destaca su conocimiento con relación a la relevancia clínica. Los autores describen la función biológica, la estructura bioquímica, la correlación bioquímica-clínica y el fundamento de reactividad cruzada de los alérgenos que han demostrado ser los principales causantes de las enfermedades alérgicas de los pacientes a nivel mundial.

INTRODUCCIÓN

Se ha identificado una amplia gama de alérgenos a lo largo de los años, por lo que ha sido necesario clasificarlos. Este proceso se puede realizar considerando la fuente de origen, el tipo de alergia que desencadena su función biológica, y su estructura, entre otros. Independientemente de su origen, la mayoría de los alérgenos se pueden agrupar en cuatro familias prominentes, que son las superfamilias de las prolaminas, las proteínas mano EF, las tropomiosinas y las profilinas. Otros grupos importantes de alérgenos se pueden agrupar en las superfamilias de las cupinas, de las proteínas CAP, expansinas, lipocalinas, taumatinas, proteínas relacionadas con la patogénesis (PRP), enzimas, albúminas séricas, proteínas tipo Ole e 1, entre otras.

Varias de estas familias de alérgenos son exclusivas de un solo reino, como es el caso de las prolaminas, cupinas, profilinas y expansinas que son alérgenos de plantas; y las tropomiosinas, lipocalinas y caseínas que son exclusivas del reino animal. Sin embargo, existen familias con miembros alérgenicós en múltiples reinos como la superfamilia mano EF, enzimas, albúminas séricas, lectinas, proteínas tipo Ole e 1, y defensinas. En esta revisión se describen las familias y grupos más importantes de alérgenos en la naturaleza, independientemente de su origen.

* Autor corresponsal.

GENERALIDADES: PREGUNTAS Y RESPUESTAS ACERCA DE LA ALÉRGENICIDAD

1. ¿Qué es la alérgenicidad desde el punto de vista molecular?

En el contexto de la alergia, la alérgenicidad se define como la propiedad que posee una molécula alérgénica para inducir una respuesta inmunológica tipo 2, con

Citar como: Ramírez-Rodríguez MA, García-Ramírez B, Rodríguez-Romero A. Capítulo 1. Propiedades moleculares de los alérgenos. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (s1): s18-s41. <https://dx.doi.org/10.35366/108837>

la concomitante producción de anticuerpos IgE específicos. También se define como la sensibilización de un individuo por una molécula que tiene el potencial de volverse clínicamente relevante. La presencia en suero de IgE específica contra el alérgeno resulta en la inducción de reacciones clínicas en presencia de éste. La **alergenicidad de una molécula proteica está determinada**, en parte, **por su estructura** y por la presencia de carbohidratos.

2. ¿Qué es un determinante de alergenicidad?

Existen diversos determinantes o propiedades que contribuyen al fenómeno de alergenicidad. Los alérgenos más comunes que producen hipersensibilidad de tipo 1 son proteínas y/o glicoproteínas. Por lo tanto, bajo este argumento, **un determinante de alergenicidad es la estructura primaria y terciaria de una proteína** así como sus características bioquímicas. Si se comparan, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos entre proteínas alérgicas y no alérgicas, se podría en principio determinar la alergenicidad. Por otra parte, gracias a las técnicas estructurales y a la bioinformática se conocen las estructuras tridimensionales de un número cada vez más grande de alérgenos. **El conocimiento de las estructuras primaria y terciaria permite explicar reactividad cruzada** entre proteínas homólogas de diversas fuentes.¹

También se ha indicado la presencia de motivos estructurales conservados en la superficie de proteínas alérgicas. Por otra parte, la estructura cuaternaria o la oligomerización influye también en la alergenicidad, ya que facilita el entrecruzamiento de los receptores de IgE (FcεRI) con la concomitante desgranulación de las células efectoras (célula cebada y basófilos).²

La actividad biológica, o la función que desempeñan los alérgenos es otro factor que debe ser tomado en cuenta; por ejemplo, algunos presentan actividad de proteasas, otros son inhibidores de enzimas, proteínas de unión a calcio o a actina, transportadores de lípidos, etc. Algunas de **estas actividades biológicas contribuyen a la alergenicidad**, ya sea porque degradan moléculas en la superficie celular, como receptores, y los fragmentos solubles pueden estar involucrados en la regulación de las IgE.³

Por otra parte, **la estabilidad térmica y la resistencia a proteasas son otros factores determinantes de la alergenicidad**, ya que permiten que un alérgeno resista condiciones como calentamiento (preparación de alimentos) o de las proteasas en el tracto digestivo. Por último, también es importante considerar qué factores del individuo alérgico contribuyen a su respuesta a los alérgenos.

3. ¿Qué es un alérgeno y cómo se denomina?

En general, desde un punto de vista amplio, **un alérgeno se define como cualquier molécula que estimula la producción de anticuerpos del tipo IgE**. Los alérgenos pueden ser moléculas proteicas; sin embargo, algunos compuestos de menor peso molecular, como antibióticos y otros compuestos farmacológicos, también pueden causar alergias. Se ha propuesto que estas moléculas se unen covalentemente a proteínas acarreadoras, pero esto no ha sido demostrado en todos los casos de manera convincente.

Es importante mencionar qué proteínas pertenecientes a una familia de alérgenos pueden mostrar diferente reactividad cruzada con IgE. Recientemente Caraballo y colaboradores establecieron que existen **limitaciones en la clasificación de alérgenos como “mayores” y “menores”, que esencialmente considera su frecuencia de unión a IgE**. Estos investigadores se basan en la descripción de una fuerte actividad alérgica en moléculas con baja frecuencia de unión a IgE, que activan

mecanismos inflamatorios no mediados por IgE. Por tanto, sugieren realizar las modificaciones pertinentes y esbozar una forma diferente de interpretar la unión de los alérgenos a las IgE.⁴ Por consiguiente, en este documento se evitará el uso del término alérgeno mayor o menor.

El Subcomité de nomenclatura de alérgenos de la OMS/IUIS estableció un sistema de nomenclatura para los alérgenos que causan alergias mediadas por IgE. Este sistema consiste en designar al alérgeno de acuerdo con el nombre científico de la fuente de donde proviene y se compone de las tres primeras letras del género, un espacio; la primera letra del nombre de la especie, un espacio y un número arábigo. En el caso de que los nombres de dos especies tengan designaciones idénticas, se discriminan entre sí agregando una o más letras (según sea necesario) a la designación de cada especie (www.allergen.org).⁵

4. ¿Cuáles son las fuentes alérgicas de mayor relevancia para la sensibilización del paciente con alergia?

Las fuentes más relevantes de alérgenos son aquellas que son dispersadas por el aire como los granos de polen de árboles, de malezas, de pastos. Otras fuentes relevantes son las heces de los ácaros y cucarachas, las esporas de hongos, la caspa de animales domésticos, como perros y gatos, el látex y el veneno de insectos. También son importantes fuentes de alérgenos los alimentos vegetales, las semillas, alimentos de origen marino, carne, huevo y leche.⁶ Por consiguiente, en este documento *se describirán dichas fuentes alérgicas y el abordaje dependiendo del escenario clínico.*

5. ¿Cuáles son las propiedades funcionales de las proteínas alérgicas?

En general, los estudios estructurales y funcionales han demostrado que los alérgenos proteicos *tienen diversas funciones biológicas e incluyen enzimas, proteínas estructurales, proteínas que unen diferentes ligandos, inhibidores de enzimas y algunos con función desconocida.* Algunas características intrínsecas de los alérgenos, como la resistencia al calor, pH o degradación enzimática, son importantes para provocar respuestas de anticuerpos IgE, especialmente en el caso de los alérgenos alimentarios.⁶

6. ¿Qué es un epítipo y un parátipo?

En las moléculas antigénicas existen *regiones que son reconocidas por los receptores del sistema inmunológico*, ya que activan las cascadas de señalización que terminan por inducir la respuesta inmunológica. Estas regiones antigénicas se les denomina epítipos (o determinantes antigénicos).

Para poder unirse a un antígeno los anticuerpos con gran selectividad requieren de una región que interactúe fuertemente con el epítipo y se una en un mecanismo tipo llave-cerradura; a esta región se le conoce como *parátipo*. El parátipo está formado por las *Complementary Determining Regions* (CDR) de la cadena pesada y ligera en la región variable de los anticuerpos.

7. ¿Qué es un panalérgeno?

Es una *proteína alérgica que está presente en muchas fuentes*, es decir, es ubi- cua y por lo general está altamente conservada, con una secuencia de aminoácidos con alta identidad y una estructura tridimensional similar. Esto implica que son alérgenos que han cambiado poco durante la evolución. Dadas sus características *presentan reactividad cruzada.*⁷

8. ¿Qué es la reactividad cruzada desde el punto de vista molecular?

Reactividad cruzada se refiere a la unión de anticuerpos a diversas moléculas que presenten características estructurales similares. Ésta ocurre cuando las proteínas de una fuente alérgica comparten características estructurales con las de otra fuente o sustancia. Por ejemplo, una persona alérgica a un alimento o polen puede tener pruebas de alergia positivas a otros alimentos con proteínas similares.

Un marcador importante de alergia al polen de árboles es Bet v 1, considerado un marcador para sensibilización primaria al abedul (*Betula verrucosa*), y que a menudo está asociado con alergias a frutos y vegetales crudos. En general, se presenta cuando la identidad de secuencias entre los alérgenos es mayor de 50%, lo que implica que las zonas o parches en la superficie de la proteína puedan ser muy semejantes o idénticos.

FAMILIAS DE ALERGENOS

En este documento se describen las familias de proteínas alérgicas de acuerdo con el número de alérgenos descritos a la fecha y se clasifican según su estructura y actividad.

A. Superfamilia de las prolaminas

Fuente: únicamente reino vegetal.

Características bioquímicas: las prolaminas son proteínas de bajo peso molecular, ricas en hélices α que poseen una estructura terciaria estabilizada por cuatro puentes disulfuro, que les confieren una gran estabilidad.

Relevancia clínica: esta familia se considera la más importante en alergia a alimentos de origen vegetal. Originalmente el nombre abarcaba a las proteínas de almacenamiento más importantes en cereales que son ricas en prolina y glutamina, actualmente esta familia abarca una amplia gama de alérgenos más allá de los cereales como las albúminas 2S, las proteínas no específicas que transfieren lípidos (nsLTPs, del inglés *Non-specific Lipid Transfer Proteins*) y los inhibidores de α -amilasas y proteasas; adicionalmente, está la proteína hidrofóbica de soja, Gly m 1.^{8,9}

A.1. Albúminas 2S

Características bioquímicas: las albúminas 2S son proteínas de almacenamiento que constan usualmente de dos cadenas polipeptídicas de 8-10 y 3-4 kDa. Éstas son ricas en hélices α , forman un heterodímero unido por dos puentes disulfuro; adicionalmente, la subunidad mayor posee dos puentes disulfuro intracatenarios.

Relevancia clínica: estas proteínas son particularmente abundantes en semillas, en especial en nueces, por lo que son de los alérgenos más importantes en este tipo de alimentos, como son Ber e 1 de la nuez de Brasil, Jur r 1 de la nuez de Castilla, Ses i 1 y Ses i 2 del sésamo o ajonjolí, Ara h2, Ara h 6 (Figura 1A), Ara h 7 del cacahuete y Gly m 8 de la soja.

Correlación bioquímica-clínica: debido a su estructura compacta con gran contenido de puentes disulfuro, los miembros de esta familia han demostrado ser estables a altas temperaturas, bajos en pH y resistentes a proteasas, por lo que son alérgenos alimenticios con gran importancia clínica.

Reactividad cruzada: las albúminas 2S poseen una identidad de secuencia limitada entre sus distintos miembros, lo que limita las posibilidades de reactividad cruzada; sólo se ha reportado reactividad cruzada entre los miembros más homólogos de la familia, como ejemplo están Sin a 1 de la mostaza y Bra n 1 de la canola.^{6,10,11}

A.2. Proteínas de transferencia de lípidos no-específicas (nsLTPs)

Función biológica: estas proteínas presentan una cavidad hidrofóbica que actúa como sitio de unión para lípidos y moléculas hidrofóbicas de distinta índole, lo que les permite cumplir con las diversas funciones en las que están implicadas, desde biogénesis de membrana hasta mecanismos inmunes de las plantas, siendo una de las familias de proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-14).

Características bioquímicas: las nsLTPs poseen una estructura globular constituida por hélices α , que se estabiliza mediante cuatro puentes disulfuro. Las nsLTPs se clasifican de acuerdo con su masa molecular en dos subgrupos nsLTP1 y nsLTP2, con aproximadamente 9 y 7 kDa respectivamente y han sido descritas como alérgenos, particularmente las nsLTP1.

Relevancia clínica: como ejemplos de esta familia están Pru p 3 (Figura 1B) del durazno y Pru av 3 de la cereza, que son los alérgenos clínicamente más relevantes en alergia a estos frutos. Sin embargo, esta familia de alérgenos se ha encontrado también en nueces, vegetales y látex, como son los Hev b 12 del látex de *Hevea brasiliensis*, Ara h 9 del cacahuate y Zea m 14 del maíz.

Correlación bioquímica-clínica: esta familia de proteínas se caracteriza por su gran estabilidad a bajos valores de pH, altas temperaturas y su resistencia a la degradación por proteasas debido a los cuatro puentes disulfuro que las estabilizan y sus tamaños compactos, por lo que son alérgenos alimenticios importantes. Se ha denominado como "síndrome LTP" al conjunto de signos y síntomas que presentan aquellos pacientes (predominantemente habitantes de la zona del Mediterráneo) tras la ingesta de alimentos vegetales y en quienes se demuestra perfil de sensibilización positivo para nsLTP. Las reacciones pueden ser desde leves hasta muy graves y la estabilidad de los alérgenos limita que sean tolerados a pesar de ser sometidos a procesamiento a altas temperaturas (horneado o cocido). Característicamente se identifican las cáscaras de las frutas rosáceas.

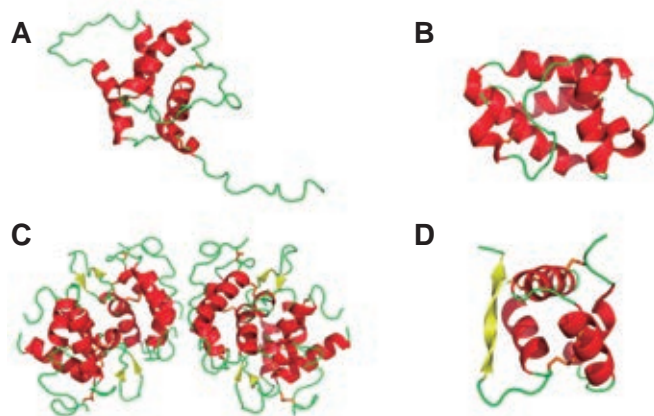


Figura 1: Diagramas de listón que ilustran los elementos de estructura secundaria de alérgenos de la superfamilia de las prolaminas. Estos alérgenos se caracterizan por constar de dos cadenas polipeptídicas y tener varios puentes disulfuro que los hacen estables a la temperatura, bajos pHs y resistencia a proteasas. En rojo se muestran las alfa-hélices características de estos alérgenos, en naranja los puentes disulfuro presentes en todos ellos, en amarillo segmentos de hebras beta, que son menos abundantes en este tipo de alérgenos y en verde los conectores entre elementos de estructura secundaria. Entre paréntesis se indica el código de cuatro letras de la estructura depositada en el banco de datos de proteínas (Protein Data Bank). **A)** Aha h 6 (albúmina 2S del cacahuate) (PDB 1W2Q); **B)** Pru p 3 (proteína de transferencia de lípidos del durazno) (PDB; 2B5S); **C)** Tri a 28 (inhibidor de amilasa del trigo dimérico) (PDB 1HYP); **D)** Gly m 1 (proteína hidrofóbica de la soja, parecida a las proteínas de transferencia de lípidos).

Reactividad cruzada: a pesar de ser consideradas panalérgenos, las nsLTPs de distintas fuentes alérgicas no siempre presentan reactividad cruzada; por ejemplo, se han encontrado nsLTPs en polen de las ambrosias (alérgeno Amb a 6), pero su secuencia posee baja identidad con otras nsLTPs de alimentos, lo que limitaría la reactividad cruzada entre éstos.^{12,13} Debido a que se ha reportado reactividad cruzada entre los distintos miembros de las nsLTPs, se ha planteado el uso de Pru p 3 para fines diagnósticos y terapéuticos, ya que éste ha demostrado su reactividad cruzada con las nsLTPs de alimentos como la manzana, maíz, maní y cebolla. No obstante, Pru p 3 posee reactividad cruzada limitada con nsLTPs de polen, lo que limitaría su aplicación diagnóstica y terapéutica para nsLTPs de estas fuentes.¹⁴

A.3. Inhibidores de α -amilasas y proteasas

Función biológica: también conocidos como inhibidores bifuncionales, son proteínas con la capacidad de inhibir α -amilasas y proteasas tipo tripsina de patógenos que atacan a las plantas, por lo que pertenecen a las proteínas relacionadas con la patogenicidad PRs (*pathogenesis-related*).

Características bioquímicas: estas proteínas poseen entre 120 y 160 residuos de aminoácidos con cuatro puentes disulfuro y son ricas en hélices α , se pueden encontrar en monómeros, dímeros y tetrameros.

Relevancia clínica: estos alérgenos son responsables de alergia alimenticia a cereales como el trigo y la cebada, aunque también pueden ser aeroalérgenos ocupacionales, como ocurre en el asma de panaderos inducida por alergia a la harina de trigo. Como ejemplos de estos alérgenos están Tri a 15, Tri a 28 (*Figura 1C*), Tri a 29, Tri a 30, Tri a 40 del trigo, Hor v 15 en la cebada y Sec c 38 del centeno.

Correlación bioquímica-clínica: debido a su estructura compacta y a la presencia de un gran número de puentes disulfuro, estas proteínas son muy estables a temperaturas altas, pH bajo y a la degradación por proteasas, lo que las vuelve alérgenos alimenticios clínicamente relevantes.^{6,8,15}

A.4. Prolaminas de cereales o proteínas de almacenamiento

Características bioquímicas: las prolaminas son un grupo heterogéneo de proteínas, se localizan exclusivamente en las semillas y constituyen la mayor parte del contenido proteico en especies tales como el trigo, maíz y cebada, siendo particularmente solubles en mezclas alcohol-agua. Las gliadinas poseen una secuencia N-terminal corta, seguida de un dominio rico en prolina y glutamina, de ahí el nombre de estas proteínas, y finalmente un dominio C-terminal rico en cisteínas. Las LMW, subunidades de glutenina, poseen una estructura similar a las gliadinas, pero con una cisteína en la región N-terminal, las HMW subunidades de gliadinas poseen una región extensa repetitiva rica en prolina y glutamina, flaqueada por dominios con cisteínas capaces de formar enlaces disulfuro inter e intracatenarios llevando a la oligomerización.

Relevancia clínica: sólo se han identificado prolaminas alérgicas en el trigo; éstas se pueden clasificar en dos grandes grupos, las gliadinas monoméricas y las gluteninas poliméricas. Éstas a su vez se pueden subdividir en α , δ , ω -gliadinas y LMW (*Low Molecular Weight*) y HMW (*High Molecular Weight*) subunidades de gluteninas, de las cuales se han identificado alérgenos en todos los grupos excepto ω -gliadinas.

Correlación bioquímica-clínica: de esta familia se han identificado los alérgenos Tri a 20 (γ -gliadina), Tri a 21 (α -gliadina), Tri a 26 (HMW subunidad de glutenina), Tri a 36 (LMW subunidad de glutenina) del trigo implicados en dermatitis atópica inducida por trigo y anafilaxia inducida por ejercicio, donde Tri a 36 muestra resistencia térmica, los fragmentos producto de su proteólisis siguen siendo alérgicos y muestran reactividad cruzada con gluteninas de otros cereales.^{6,15,16}

A.5. Proteína hidrofóbica de soya (Gly m 1)

Características bioquímicas: Gly m 1 es una proteína de la soya que presenta dos isoformas de 42 y 39 residuos de aminoácidos respectivamente; posee un manojito de hélices alfa con cuatro puentes disulfuro intracatenarios, parecida a las nsLTPs, y una hebra beta en el C-terminal (*Figura 1D*); es rica en residuos hidrofóbicos, de ahí su nombre, y carece de metionina, triptófano, fenilalanina, lisina e histidina.

Relevancia clínica: su estructura implica que también es una proteína termoestable, resistente a pH bajos y proteasas, volviéndola un alérgeno alimenticio clínicamente relevante, además de ser uno de los alérgenos más relevantes en el asma ocupacional a la soya.

Reactividad cruzada: esta proteína se localiza en la cáscara de la semilla de soya y no ha mostrado reactividad cruzada con otras proteínas, su función y actividad aún son desconocidas.^{17,18}

B. Superfamilia de las cupinas

Características bioquímicas: la superfamilia de las cupinas abarca las glicoproteínas que poseen un dominio con plegamiento tipo barril β y dos motivos conservados que pueden unir metales y toman su nombre del latín *cupa* (barril). Estas proteínas se clasifican en cupinas de dominio único y bicupinas, que como sus nombres indican, poseen uno y dos dominios tipo cupina, respectivamente. Las bicupinas incluyen las proteínas de almacenamiento en plantas conocidas como globulinas, las que a su vez se clasifican, según su coeficiente de sedimentación, en globulinas tipo vicilina 7S o vicilinas y globulinas tipo legumina 11S o leguminas.^{8,15}

Las globulinas 7S y 11S presentan una baja identidad de secuencia (35-45%); sin embargo, muestran una estructura terciaria muy similar.⁹

B.1. Vicilinas

Características bioquímicas: son proteínas de entre 40 y 80 kDa con un arreglo trimétrico con forma triangular estabilizado por interacciones no covalentes, carecen de puentes disulfuro. Poseen dos dominios tipo cupina, uno N-terminal y uno C-terminal, que interactúan entre sí formando el núcleo de la proteína, el cual está rodeado por hélices α y asas flexibles; además, suelen poseer una o dos glicosilaciones en su dominio tipo cupina del extremo C-terminal.

Correlación bioquímica-clínica: este tipo de proteínas se caracterizan por formar agregados tras calentarse, donde se pierde parte de las hélices α , pero el dominio tipo cupina conserva su estructura; además, las glicosilaciones de la proteína sufren cambios como consecuencia de la reacción de Maillard al calentarse, por lo que los pacientes pueden presentar reacciones clínicas graves aun al ser cocinados (asados, rostizados, fritos, horneados).

Relevancia clínica: se han reportado epítomos lineales de reconocimiento de IgE y son resistentes a la acción de proteasas, lo que las vuelve alérgenos alimenticios clínicamente relevantes. El alérgeno más estudiado de esta familia es Ara h 1 (cacahuete), que es responsable de la mayor parte de las reacciones anafilácticas fatales reportadas para alimentos de plantas, donde se encontró que las glicosilaciones en esta proteína eran más alergénicas tras la reacción de Maillard, consecuencia del tostado del cacahuete. Otros alérgenos de esta familia son Gly m 5 de la soya (*Figura 2A*), Jug r 2 de la nuez de Castilla, Ana o 1 de la nuez de la India, Cor a 11 e la avellana y Ses i 3 del ajonjolí.

Reactividad cruzada: debido a su estructura conservada puede esperarse reactividad cruzada entre vicilinas como esta reportado para Ara h 1 con Len c 1 de la lenteja y Pis s 1 de la arveja.^{6,8,15,19}

B.2. Leguminas

Características bioquímicas: son proteínas hexaméricas donde cada subunidad consta de una cadena polipeptídica ácida diferente de entre 30 y 40 kDa, unida mediante un puente disulfuro a una cadena aminoacídica básica de alrededor de 20 kDa. Varias subunidades se asocian formando un hexámero de alrededor de 360 kDa mediante interacciones no covalentes; este grupo de globulinas carece de glicosilaciones. Su estructura consta de un dominio tipo cupina en cada cadena polipeptídica, por lo que la subunidad posee dos dominios tipo cupina que interactúan entre sí, y asas flexibles con hélices α a su alrededor, en un arreglo muy parecido al de la vicilinas, con un puente disulfuro entre una de las asas flexibles de cada cadena aminoacídica.

Correlación bioquímica-clínica: las leguminas forman agregados tras su calentamiento, pero sus dominios cupina se mantienen intactos; además, este tipo de proteínas al tratarse con proteasas conservan su estructura cuaternaria, sufren cortes en la cadena ácida y conservan intacta la cadena básica. Lo anterior conlleva a que los epítomos IgE de la proteína se conserven intactos tras los procesos de cocción y digestión, como consecuencia las leguminas son alérgenos alimenticios clínicamente relevantes. Ejemplos de leguminas alérgicas son Ara h 3 del cacahuete, Gly m 6 de la soya (*Figura 2B*), Act d 12 del kiwi, Ana o 2 de la nuez de la India y Cor a 9 de la avellana.

Reactividad cruzada: se ha reportado reactividad cruzada entre Sin a 2 de la mostaza y Cor a 9, Pis v 2 del pistacho, Jug r 4 de la nuez de Castilla, Pru du 6 de la almendra y Ara h 3.^{6,8,15,19}

C. Familia de las profilinas

Función biológica: las profilinas son proteínas que están involucradas en los procesos de motilidad celular a través de la regulación de la polimerización del microfilamento de actina. Además, estas proteínas tienen la capacidad de unir una amplia variedad de moléculas y se ha reportado que pueden estar presentes en más de 50 vías de señalización.²⁰

Características bioquímicas: el peso molecular de las profilinas es de alrededor de 12 a 15 kDa y entre los organismos del mismo reino presentan un porcentaje de identidad en secuencia de aminoácidos cercano a 75%. Desde el punto de vista estructural, la profilina está compuesta por tres α -hélices y siete hebras β antiparalelas formando una lámina β , estos elementos están conectados con giros beta y asas de tamaños similares (*Figura 3A*).²¹ La termoestabilidad así como la estabilidad ante proteasas de las profilinas

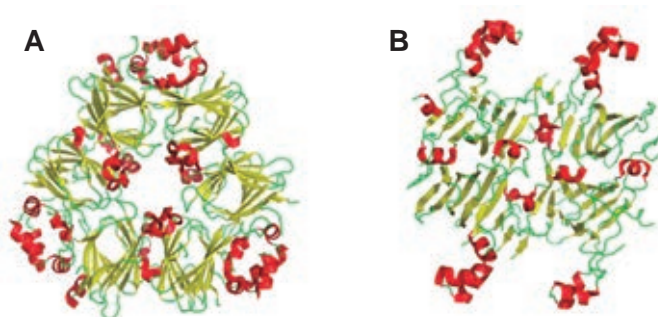


Figura 2: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de dos alérgenos de la familia de las cupinas, que son alérgenos clínicamente relevantes. **A)** Gly m 5 (arreglo trimérico de la vicilina de la soya) (PDB 1IPJ); **B)** arreglo hexamérico de la legumina de la soya (PDB 1OD5). Cada subunidad consta de una cadena polipeptídica de más de 30 kDa. Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1*.

han sido reportadas como bajas, debido probablemente a la ausencia de puentes disulfuro que las estabilicen. Mares-Mejía y colaboradores generaron una IgE murina (2F5) específica para la profilina de *Hevea brasiliensis* (Hev b 8), a la cual se le determinó un alta constante de asociación ($K_a = 7.7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$), utilizando interferometría de biocapa. Cuando se probó la IgE 2F5 con la profilina de maíz (*Zea m 12*) no hubo reconocimiento, lo cual se explicó con base en la diferencia en la composición de aminoácidos y en la distribución de cargas en la región de reconocimiento para Hev b 8, que corresponde a las hélices de los extremos amino y carboxilo terminales.²

Correlación bioquímica-clínica: cabe mencionar que esta proteína ha sido asociada al síndrome de alergia oral, el cual se presenta cuando los pacientes sensibilizados al polen se exponen a alérgenos similares en alimentos frescos.²²

Reactividad cruzada: las profilinas se han definido como panalérgenos debido a su extensa distribución en las células eucariotas. Estas proteínas se encuentran en el polen de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas, alimentos vegetales y el látex de hevea.^{9,22-24} Debido a que las profilinas presentan una alta identidad en su estructura primaria y en su plegamiento, pueden generar fenómenos de reactividad cruzada.

D. Proteínas de unión a calcio. Superfamilia mano EF

Función biológica: este grupo heterogéneo de proteínas se caracterizan por poseer un dominio mano EF, con la capacidad de unir Ca^{2+} . Este dominio consiste en dos hélices alfas unidas un asa flexible. Se pueden encontrar varias familias de alérgenos dentro de este grupo como son las polcalcinas en plantas y parvalbúminas en peces y anfibios.⁶ Otras proteínas alérgicas que unen el ion Ca^{2+} se han identificado además en ácaros, cucarachas, ganado, y en alimentos.

D.1. Polcalcinas

Función biológica: la función de estas proteínas aún es desconocida, aunque se ha sugerido que desempeñan un papel importante en la extensión o crecimiento de los tubos de polen y en la regulación de los niveles de calcio intracelular. Se ha podido determinar que individuos con riesgo elevado de asma, pueden presentar una alta sensibilización a polcalcinas, las cuales se han identificado exclusivamente en polen de árboles, pastos y malezas. No se han identificado polcalcinas en otras fuentes.

Características bioquímicas: tienen una masa molecular de 8 a 10 kDa y representan el grupo más grande de proteínas que se unen al calcio. La polcalcinas se pueden encontrar en forma monomérica, como Bet v 4, o dimérica como Phl p 7 del pasto Timothy que causa la "fiebre de heno" o Che a 3 (quenopodio o epazote). Se ha descrito también que Bet v 4 puede formar dímeros reversibles y oligómeros en función de la temperatura.²⁵ Estructuralmente estas proteínas presentan un plegamiento hélice alfa-asa-hélice alfa (motivo mano EF) que cuando coordina calcio sufre un cambio conformacional y la estabiliza, incrementando así sus interacciones con las IgE. Existen dos conformaciones estructurales para estas proteínas, la forma cerrada (apo), que es libre de calcio, y la forma abierta que une calcio (holo). Estas proteínas pueden presentar de dos a cuatro motivos de mano EF. Entre las que presentan dos dominios de unión a Ca^{2+} , se encuentran Aln g 4 (aliso, sauco o álamo), Amb a 9 (*ragweed*, plantas del género ambrosia) y Bet v 4 (abedul). Las polcalcinas que presentan tres dominios son Amb a 10 y Bet v 3 y entre las de cuatro dominios están Jun o 4 de junípero y Ole e 8 del olivo.²⁶

Correlación bioquímica-clínica: al igual que las profilinas, las polcalcinas pueden causar sensibilizaciones múltiples contra fuentes alérgicas no relacionadas en pruebas cutáneas, así como en pruebas de IgE específica con extractos de alérgenos. La estructura dimérica de Phl p 7 (*Figura 3B*) presenta una capacidad incrementada para unirse a las

IgE, probablemente porque exponen el mismo epítipo de manera simultánea y dos moléculas de IgE podrían unirse en su superficie.⁷

Relevancia clínica: su prevalencia es de 5-10% en pacientes alérgicos al polen.⁷ Sin embargo, la sensibilización cambia de acuerdo con la población en estudio. La polcalcina Phl p 7 del heno es el panalergeno más importante y puede usarse como marcador para identificar reactividades cruzadas a polen. En la base de datos Allergome (www.allergome.org) hay reportadas a la fecha 67 polcalcinas, algunas de las cuales son isoformas; esto es, el mismo alergeno con algunos aminoácidos diferentes, por ejemplo, Bet v 4 y Bet v 4.0101.

Reactividad cruzada: debido a su distribución ubicua y sus altos niveles de reactividad cruzada se les considera panalergen. Las polcalcinas son alergen de reactividad cruzada que presentan una prevalencia de 5-10% en pacientes alérgicos al polen; sin embargo, la sensibilización cambia de acuerdo con la población en estudio.⁷

D.2. Parvalbúminas

Función biológica: en general, la parvalbúmina se encuentra en el tejido muscular de todos los vertebrados que la utilizan como regulador de calcio, participan en la relajación muscular. Cuando los músculos se contraen rápidamente contienen grandes cantidades de parvalbúmina. Los peces también tienen tejido muscular rojo de contracción lenta con niveles bajos de parvalbúminas. La distribución de las fibras musculares son blancas y oscuras, y por lo tanto, el contenido de parvalbúmina puede variar mucho entre diferentes especies de peces (*Figura 3C*). Esta proteína se reportó por vez primera en el calamar, pero se encuentra en el tejido muscular de vertebrados y en varias especies de ranas y peces como Sal s 1 del salmón. La proteína tiene una función en la amortiguación del calcio y probablemente participa en la relajación muscular. Una vez que se elimina el calcio unido, la alergenidad de la proteína disminuye; esto es, en ausencia de calcio, los epítopos conformacionales se pierden.²⁷

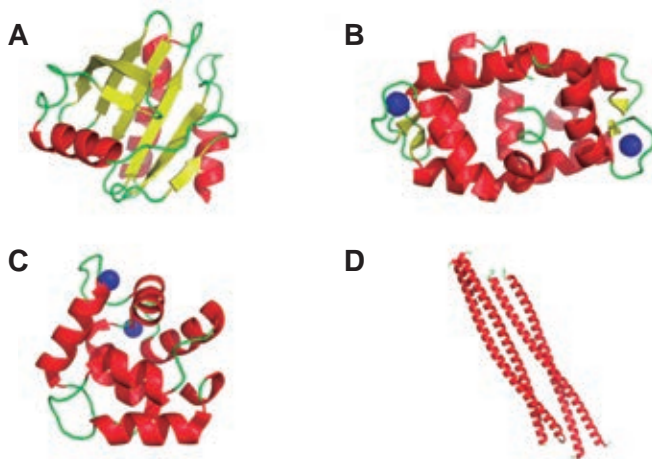


Figura 3: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de alergen de la familia de las profilinas, que son proteínas que unen una gran variedad de ligandos, proteínas de unión a calcio de la superfamilia de mano EF y tropomiosina. **A)** Hev b 8 (profilina de árbol del hule) (PDB 5FDS), debido a su plegamiento similar las profilinas están involucradas en fenómenos de reactividad cruzada y se les considera panalergen; **B)** estructura dimérica de Phl p 7 (polcalcina del heno que se usa como marcador para identificar reactividad cruzada a pólenes y une calcio) (PDB 1K9U); **C)** parvalbúmina del pez *Mustelus griseus* (PDB 5ZGM), que es una especie de tiburón pequeño; **D)** tropomiosina constituida por un par de hélices enrolladas. Estas proteínas se caracterizan por contener varios epítopos de reconocimiento a IgE. Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1* y los iones de calcio se muestran en azul.

La parvalbúmina del arenque presenta niveles de esta proteína que son aproximadamente el doble que en el bacalao o el salmón. El atún, que tiene tejido muscular predominantemente rojo, presenta niveles muy bajos de esta proteína.²⁸⁻³⁰

Características bioquímicas: la parvalbúmina es un alérgeno principal en el pescado, tiene una masa molecular de 12 kDa y su estructura primaria consiste en 108-109 aminoácidos. Su estructura tridimensional presenta tres motivos de mano EF con dos sitios de unión a iones calcio de alta afinidad.

Correlación bioquímica-clínica: esta proteína se encuentra en el músculo sarcoplasmático de los peces y representa una de las causas más frecuentes de reacciones alérgicas alimentarias graves. Esta proteína está muy conservada en diferentes especies, es muy soluble en agua y es muy resistente a la temperatura, a los agentes desnaturalizantes y a pH extremos.

Relevancia clínica: es especialmente importante en poblaciones en las que el pescado es un componente importante de la alimentación. Se estima que la prevalencia de la alergia al pescado es de 0.1 a 0.3% de la población total en los países industrializados. En varios países se han implementado legislaciones que exigen el etiquetado de los alimentos alérgicos y sus productos cuando se utilizan como ingrediente. Esto incluye todas las especies de pescado en cualquier forma o estado de procesamiento, ya sea hervidos, fritos, secos, salados, fermentados o crudos, y productos como aceites de pescado, gelatina o hidrolizados.

Reactividad cruzada: aunque los alérgenos de la carne no han sido estudiados con detalle, la α -parvalbúmina de músculo fue la primera proteína identificada como alérgeno relevante en la carne de pollo. No obstante, se demostró que las IgE del paciente contra la parvalbúmina de pollo también unían α -parvalbúminas de pavo, vaca, caballo y rana.

E. Albúminas de suero

Función biológica: la palabra albúmina proviene del latín *albūmen* que significa “clara de huevo”. La albúmina es una proteína sérica transportadora de diversas moléculas en organismos vertebrados, y es la proteína más abundante en el plasma.

Características bioquímicas: las albúminas están conformadas por múltiples alfa-hélices y contienen alrededor de 17 puentes de disulfuro intracatenarios que le brindan estabilidad a la estructura. La albumina es una proteína soluble en agua y tiene la capacidad de unir varias moléculas como ácidos grasos, hormonas, metabolitos, cationes como Ca^{2+} , Na^+ y K^+ y fármacos. Las albuminas séricas de mamíferos presentan altas identidades de secuencia, alrededor de 72 a 82% y algunas albúminas llegan a tener de 83 a 88% de identidad con la albumina sérica humana.

Relevancia clínica: las albúminas séricas provienen de la carne y el huevo; sin embargo, también están presentes en la caspa de los animales y es muy probable que el contacto con esta caspa sea la principal causa de alergias. Como ejemplos de albúminas alérgicas relevantes en alimentos están Bos d 6 de la leche de vaca, Sus s 1 del cerdo y Gal d 5 del pollo que está implicado en el síndrome ave-huevo; también se han reportado albúminas alérgicas respiratorias como Fel d 2 del gato y Can f 3 del perro.^{6,31-35} Por otra parte, la albúmina tiene numerosas aplicaciones médicas, en la industria farmacéutica, biología molecular e investigación. Entre las que destacan su empleo como marcador molecular de peso en laboratorios de investigación científica así como estabilizador de vacunas, por lo que se estima que muchas reacciones alérgicas a vacunas son consecuencia de estas proteínas.³²

F. Tropomiosinas

Función biológica: las tropomiosinas son una familia de proteínas presentes en todas las células eucariontes, particularmente en células musculares como parte de los filamentos delgados. Estas proteínas participan en la regulación de la contractibilidad,

y también se encuentran en células no musculares en los microfilamentos, que están involucrados en la morfología celular y la motilidad.

Características bioquímicas: su estructura consiste en un par de hélices α que forman un arreglo helicoidal enrollado (*Figura 3D*), existen múltiples isoformas dependiendo del tejido en el que se encuentre, aunque conservan su estructura típica. Los alérgenos de esta familia de proteínas se caracterizan por poseer cinco epítopos de reconocimiento para IgE, que comprenden los residuos 43-57, 85-105, 133-153, 187-206 y 247-284, respectivamente.

Correlación bioquímica-clínica: debido a su estructura, estas proteínas son termoestables; además al ser sometidas a proteólisis, los fragmentos resultantes conservan los epítopos de reconocimiento IgE, por lo que son alérgenos alimenticios clínicamente relevantes.³⁶⁻⁴⁰

Relevancia clínica: las tropomiosinas se han identificado como alérgenos alimenticios importantes en camarón (Pen i 1 y Pen m 1), langosta (Pan s 1), calamar (Tod p 1) y otros moluscos, aunque también son alérgenos respiratorios relevantes de los ácaros (Der p 10 y Der f 10) y cucarachas (Per a 7 y Bla g 7); incluso se ha identificado el alérgeno Aed a 10 que es una tropomiosina del mosquito de la fiebre amarilla, una de las responsables de la alergia a la picadura de este insecto.

Reactividad cruzada: las tropomiosinas al ser alérgenos con secuencias aminoácidas con gran identidad entre distintas especies, además de ser ubicuas, se les considera una familia de panalérgenos, siendo importantes en la reactividad cruzada en la alergia alimentaria a moluscos.⁴¹⁻⁴³

G. Lipocalinas

Función biológica: esta familia de proteínas posee una gran variedad de funciones que van desde el transporte de moléculas hidrofóbicas hasta la biosíntesis de prostaglandinas. Los distintos miembros de esta familia de alérgenos poseen una homología de secuencia bastante limitada entre ellos, llegando incluso a valores inferiores a 20% de identidad en algunos casos; sin embargo, todas ellas muestran una estructura tridimensional común.

Características bioquímicas: consisten en proteínas extracelulares pequeñas, con menos de 200 aminoácidos, que tienen la capacidad de unirse a moléculas hidrofóbicas pequeñas y receptores de membrana específicos, además de formar complejos con macromoléculas solubles. Su estructura consiste en un barril β constituido por ocho hebras antiparalelas, dejando una cavidad hidrofóbica para la unión de sus respectivos ligandos; poseen gran estabilidad a pH bajos, volviéndolas alérgenos relevantes.

Relevancia clínica: las lipocalinas corresponden al grupo más importante de alérgenos respiratorios de mamíferos. Entre los ejemplos más relevantes de alérgenos de esta familia se encuentran Can f 1, Can f 2, Can f 4 y Can f 6 del perro (*Figura 4A*), Fel d 4 del gato, Equ c 1 del caballo, Mus m 1 del ratón, Bla g 4 de la cucaracha y Bos d 5 que es la β -lactoglobulina en la leche de vaca.

Reactividad cruzada: Equ c 1, Fel d 4 y Mus m 1 muestran reactividad cruzada con Can f 6.^{6,44,45}

H. Superfamilia CAP (proteínas secretoras ricas en cisteínas, antígeno 5 y proteínas relacionadas a la patogenicidad 1)

Función biológica: los alérgenos pertenecientes a la familia de proteínas relacionadas con la patogenicidad (PR) son proteínas producidas por las plantas cuando los patógenos ingresan al hospedero mediante la activación de los genes que las producen. Estas proteínas se inducen como parte de una resistencia sistémica adquirida y sugieren una adaptación a condiciones causadas por estrés biótico.⁴⁶ La superfamilia CAP engloba proteínas ricas en cisteínas, el antígeno 5 y proteínas relacionadas a patogenicidad 1 (PR-1), siendo su nombre las siglas de estas familias de proteínas en inglés. Estas proteínas suelen ser

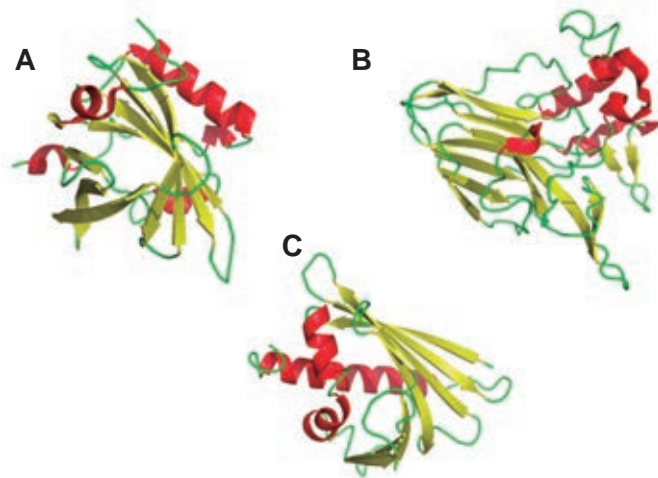


Figura 4: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de alergen

secretadas y poseen funciones tan diversas que van desde transducción de señales hasta acción citotóxica en venenos de reptiles e insectos y función antimicrobiana en plantas.

Características bioquímicas: su estructura consta de un plegamiento α - β - α tipo sándwich con una hoja β central de cuatro hebras β antiparalelas con tres hélices α en la parte superior y una hélice α en la cara inferior, la hoja β está estabilizada por puentes disulfuro, que confieren estabilidad térmica, resistencia a pH extremos y a la proteólisis, por lo que son alergen

Relevancia clínica: muchos alergen

I. Proteínas PR5 (proteínas relacionadas con la patogenicidad 5) o tipo taumatina

Función biológica: las proteínas tipo taumatina (TLPs) son proteínas de alrededor de 23 kDa homólogas a la taumatina, una proteína edulcorante de la baya de *Thaumatococcus daniellii*. Éstas se pueden subdividir en tres grupos, TLPs expresadas en respuesta a patógenos, TLPs expresadas bajo estrés osmótico, también conocidas como osmotinas, y las TLPs con actividad antifúngica, las cuales se propone que se insertan en la membrana plasmática del hongo y forman poros que inducen la muerte celular. Por estos motivos, las TLPs son proteínas relacionadas con la patogénesis, y constituyen la familia PR-5.

Características bioquímicas: las TLPs poseen tres dominios, uno central que consta de un sándwich β formado por dos hojas β , un dominio con hélices α pequeñas y asas flexibles y un dominio con una horquilla β con dos hebras β pequeñas conectadas por un asa larga; esta estructura es estabilizada por ocho puentes disulfuro.

Relevancia clínica: se ha reportado un gran número de TLPs alérgicas en frutas como son Mus a 4 de la banana, Mal d 2 de la manzana, Act d 2 del kiwi y Pru av 2 (Figura 4B) que es un alergen importante de la cereza; también se han identificado

TLPs alérgicas en polen como son Cup c 3 del ciprés común, Cup a 3 del ciprés de Arizona, Jun a 3 de *Juniperus ashei*, donde se ha reportado reactividad cruzada entre este último y Cry j 1 del cedro japonés.

Correlación bioquímica-clínica: estas características estructurales le confieren a las TLPs termoestabilidad y resistencia a pH extremos; además se ha reportado que estas proteínas son resistentes a la acción de proteasas, por lo que son alérgenos relevantes.^{48,49}

J. Superfamilia de las proteínas relacionadas con la patogenicidad PR-10 (tipo Bet v 1)

Función biológica: al igual que otros alérgenos, las proteínas PR-10 tienen varias funciones.

Éstas desempeñan un papel importante en el desarrollo de las plantas y los mecanismos de defensa. Los alérgenos de la familia PR-10 tienen secuencias altamente conservadas y se encuentran en plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Estas proteínas son principalmente citosólicas y se expresan constitutivamente en varios tejidos vegetales, incluidas raíces, tallos, compartimentos florales, frutos y granos de polen de ciertas especies de plantas. Su expresión se regula al alza en condiciones de estrés abiótico y biótico como virus patógenos invasores, bacterias y hongos, frío, salinidad, sequía, estrés oxidativo, radiación ultravioleta y heridas físicas.⁵⁰⁻⁵³

Características bioquímicas: las proteínas PR-10 constan de 154 a 163 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 17 kDa. Su estructura tridimensional consiste en láminas β antiparalelas de siete hebras que se envuelven alrededor de una hélice α anfipática C-terminal ($\alpha 3$) abrazada por dos hélices α cortas ($\alpha 1$, $\alpha 2$), tienen una forma de V. La principal característica estructural de las PR-10 es la cavidad hidrofóbica de gran tamaño que abarca casi toda la proteína. Este núcleo hidrofóbico en las PR-10 sirve como sitio de unión para una amplia variedad de ligandos, que explica el comportamiento de unión promiscuo por parte de las PR-10.⁵⁴⁻⁵⁶

J.1. Bet v 1 del abedul (*Betula verrucosa*)

Correlación bioquímica-clínica: uno de los alérgenos más notables de la familia PR-10 es Bet v 1, del cual se han reportado 27 isoformas (Figura 4C). Gracias a la alta similitud de secuencia entre isoformas, Ferreira y colaboradores en 1996 evaluaron la capacidad de algunas isoformas de Bet v 1 para unirse a la IgE. De éstas, algunas mostraron una alta actividad de unión, mientras que otras presentaron una reactividad extremadamente baja, tales diferencias en la actividad de unión a IgE son una característica común dentro de la familia PR-10.⁵⁷

Relevancia clínica y reactividad cruzada: por otra parte, se sabe que en muchos países Bet v 1 es un alérgeno relevante; aunque en México este árbol no sea particularmente abundante, se tienen otros árboles como el roble (*Quercus alba*) o el aliso (*Alnus acuminata*) que presentan alérgenos tipo Bet v 1 con identidades de secuencia altas, tales como Que a 1, o Fra e 1, entre otros; algunas de estas proteínas estructuralmente relacionadas son alérgenos potentes. En frutos se tiene a Mal d 1 (manzana). Además, se ha reportado que su estabilidad es moderada y son lábiles al calor y a las enzimas digestivas.^{58,59} Se ha estudiado ampliamente la reactividad cruzada entre homólogos de Bet v 1 y destaca su relevancia clínica para síndrome de alergia oral (Cap 8 Figura 9A y B).

K. Enzimas

Función biológica: las enzimas son proteínas con actividad catalítica, es decir, que aceleran reacciones químicas, siendo éstas una extensa familia que suele clasificarse según la *Enzyme Commission* en cinco grupos fundamentales: oxidorreductasas, transfe-

rasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas y translocasas. Entre los primeros cinco grupos antes mencionados se incluye un gran número de alérgenos de gran relevancia clínica.^{6,60}

K.1. Oxidorreductasas

Función biológica: las oxidorreductasas son enzimas catalizadoras de reacciones de óxido-reducción, existe una gran cantidad de familias de enzimas que caen en esta categoría; sin embargo, encontramos alérgenos principalmente en las familias de tiorredoxinas y superóxido dismutasas.⁶

K1.1. Oxidorreductasas: tiorredoxinas

Función biológica: las tiorredoxinas son pequeñas oxidorreductasas ubicuas, presentes en todas las especies, con un gran número de funciones, siendo la más conocida e importante su participación en la síntesis de ADN al trabajar en conjunto con la ribonucleótido reductasa.

Características bioquímicas: las tiorredoxinas poseen una masa molecular de alrededor de 12 kDa y tienen un plegamiento conservado que consta de una hoja β central formada por tres hebras β antiparalelas y una paralela, esta hoja está rodeada por cuatro hélices α , su sitio catalítico consta de dos cisteínas en un motivo conservado Cys-X-X-Cys, las cuales pueden formar un puente disulfuro entre ellas en reacciones de óxido-reducción.

Relevancia clínica y reactividad cruzada: se han identificado alérgenos respiratorios ocupacionales de esta familia como son Tri a 25 del trigo y Zea m 25 del maíz, los cuales se ha demostrado poseen reactividad cruzada; además existen tiorredoxinas alérgicas respiratorias de hongos como son Alt a 4 del *Alternaria alternata*, Asp f 28 y Asp f 29 de *Aspergillus fumigatus*, estas últimas se ha demostrado poseen reactividad cruzada con Mala s 13 de *Malassezia sympodialis*.^{6,61-63}

K1.2. Oxidorreductasas: superóxido dismutasas

Función biológica: las superóxido dismutasas (SODs) son una superfamilia de metaloenzimas implicadas en respuestas asociadas con el estrés oxidativo, siendo la primera línea de defensa contra radicales libres de oxígeno.

Características bioquímicas: la estructura cuaternaria de las superóxido dismutasas de manganeso consta de un arreglo dimérico o tetramérico, donde cada subunidad posee una hoja β constituida por tres hebras β antiparalelas rodeadas por ocho hélices α , en su sitio catalítico posee un ión Mn coordinando con tres histidinas, un aspártico y un agua.

Relevancia clínica: se han identificado SODs alérgicas en hongos y plantas como son Asp f 6 de *Aspergillus fumigatus*, Alt a 14 de *Alternaria alternata*, Hev b 10 del látex de *Hevea brasiliensis* y Pis v 4 del pistacho.^{6,64,65}

K.2. Transferasas

Función biológica: las transferasas son enzimas implicadas en la transferencia de grupos funcionales entre moléculas, los alérgenos más relevantes de este grupo de enzimas los encontramos en la familia de las Glutación S-Transferasas (GSTs).⁶

Las GSTs son enzimas ubicuas implicadas en la unión del glutati6n a una gran variedad moléculas orgánicas para procesos de desintoxicaci6n, metabolismo, entre otras funciones.

Características bioquímicas: estas proteínas poseen un arreglo dimérico con dos dominios, uno constituido por ocho hélices α y uno con una pequeña hoja β constituida por cuatro hebras β antiparalelas y una pequeña hélice α .

Relevancia clínica: se han reportado alérgenos de esta familia de enzimas como son Bla g 5 de la cucaracha, Blo t 8, Der f 8 y Der p 8 del ácaro y Alt a 13 de *Alternaria alternata*.^{6,66,67}

K.3. Hidrolasas

Función biológica: las hidrolasas son enzimas con la capacidad de romper enlaces químicos mediante hidrólisis, es decir, emplean agua; alérgenos de esta clase de enzimas se han encontrado en varias familias como son las proteasas, glicohidrolasas, esterases y lipasas.⁶

K.3.1. Hidrolasas: proteasas

Función biológica: las proteasas son un conjunto de hidrolasas que pueden cortar péptidos y proteínas, siendo proteínas fundamentales en multitud de procesos que van desde la digestión hasta la transducción de señales. Se ha identificado un gran número de proteasas alérgicas de diversas fuentes como son las proteasas serínicas tipo subtilisina, las proteasas serínicas tipo tripsina y las proteasas cisteínicas tipo papaína.⁶

Características bioquímicas: las proteasas serínicas tipo subtilisina son un grupo de proteasas con un plegamiento tipo α/β , con una hoja β constituida por siete hebras β paralelas rodeadas por ocho hélices α y dos horquillas β , que poseen una tríada catalítica Ser-His-Asp/Glu en su sitio activo, y suelen poseer enlaces disulfuro que las estabilizan.

Relevancia clínica: estas proteínas son alérgenos respiratorios importantes de hongos como son Alt a 15 Asp f 13, Asp f 18, Asp o 13, Asp v 13, Cla c 9, Cla h 9, Tri r 2, un alérgeno alimenticio de esta familia es Cuc m 1 del melón.^{6,68}

Características bioquímicas: las proteasas serínicas tipo tripsina son un grupo de proteasas con un plegamiento tipo β/β , poseen dos barriles β con ocho asas flexibles que rodean el sitio catalítico de la enzima, el cual consta de una tríada catalítica Ser-His-Asp; están implicadas en el proceso digestivo de muchos animales, aunque se han identificado proteasas de esta familia involucradas en cascadas de señalización y procesos como la coagulación sanguínea.

Relevancia clínica: proteasas de esta familia se han identificado como alérgenos importantes de origen animal como los Der p 6, Der p 9, Der f 3 y Der f 6 del ácaro y Per a 10 de la cucaracha, que son alérgenos respiratorios relevantes de estos insectos. Además, se han identificado proteasas alérgicas de esta familia en venenos de la picadura de insectos como Api m 7, Bom p 4 y Bom t 4 de la abeja y Pol d 4 y Pol e 4 de la avispa.^{6,69}

Características bioquímicas: las proteasas cisteínicas tipo papaína poseen una estructura que consta de dos dominios, entre los cuales se encuentra la tríada catalítica Cys-His-Asn. Uno de los dominios consta de un pequeño haz de hélices α y el otro dominio posee una hoja β antiparalela con una hélice α corta, con puentes disulfuro que los estabiliza.

Relevancia clínica: se han encontrado alérgenos de esta familia tanto en animales como en plantas; por ejemplo, Der f 1 (Figura 5A), Der p 1, Der m 1 y Eur m 1 del ácaro son alérgenos respiratorios relevantes de esta familia y Act d 1 del kiwi y Ana c 2 de la piña son alérgenos alimenticios relevantes de esta familia de proteasas.^{6,70}

K.3.2. Hidrolasas: glicohidrolasas

Función biológica: las glicohidrolasas son enzimas con la capacidad de hidrolizar enlaces glicosídicos en polisacáridos, son un grupo heterogéneo de proteína entre las que se han reportado alérgenos que pertenecen a las familias de las α -amilasas, β -1,3-glucanasas y quitinasas.^{6,71}

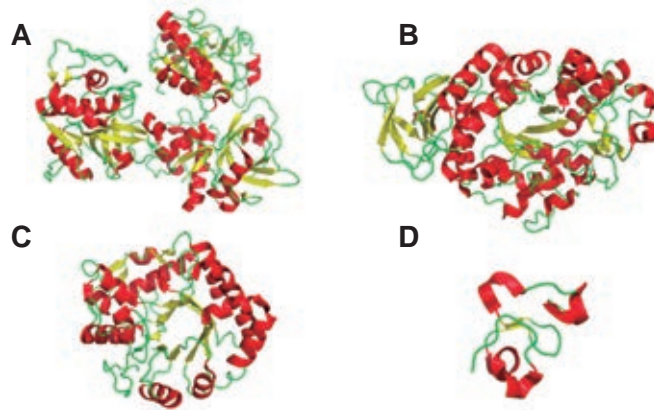


Figura 5: Diagramas de listón que ilustran elementos de estructura secundaria de alérgenos de la familia de las enzimas. **A)** Der f 1 (proteasa cisteínica tipo papaína) es un alérgeno respiratorio relevante del ácaro del polvo; **B)** Asp o 21 (amilasa del hongo *Aspergillus oryzae*, alérgeno ocupacional respiratorio en panaderos) (PDB 6X5V); **C)** Hev b 2 (β -1,3 glucanasa de *Hevea brasiliensis*); **D)** Hev b 6.02 (dominio tipo heveína de *Hevea brasiliensis*) (PDB 1Q9B). Este dominio estructural, muy termoestable, se encuentra presente en varias quitinasas de plantas (PDB 2DKV). Los colores de elementos de estructura secundaria son los mismos descritos en la *Figura 1*.

Función biológica: Las α -amilasas son un grupo de enzimas capaces de hidrolizar el enlace 1,4- α -D-glicosídico removiendo unidades de α -maltosa.

Características bioquímicas: son proteínas multidominio con un dominio catalítico con plegamiento barril α/β , un barril β central rodeado por hélices α , un dominio tipo β irregular con capacidad de unir Ca^{2+} entre la tercera hebra β y la tercera hélice α del barril, y un dominio C-terminal tipo sándwich β con ocho hebras β antiparalelas.

Correlación bioquímica-clínica: también son proteínas ricas en puentes disulfuro, lo que las estabiliza y vuelve en muchos casos termoestables.

Relevancia clínica: entre los alérgenos más relevantes de esta familia se encuentran Der p 4 y Der f 4 del acaro y Bla g 11 y Per a 11 de la cucaracha que son alérgenos respiratorios. También se encuentra Aed a 4 del mosquito de la fiebre amarilla, que es un alérgeno relevante en la picadura de este insecto y Asp o 21 de *Aspergillus oryzae* (*Figura 5B*), que es un alérgeno respiratorio ocupacional en panaderos.^{6,72-74}

K.3.3. Hidrolasas: glucanasas

Función biológica: las β -1,3-glucanasas son enzimas que catalizan la hidrólisis del glucano en la pared celular, están implicadas en procesos de defensa, por lo que se les ha clasificado dentro de la familia PR-2.

Características bioquímicas: estas proteínas poseen una estructura que consta de un barril α/β ; su sitio catalítico consta de dos residuos de ácido glutámico, donde uno actúa como donador y el otro como receptor de H^+ .

Relevancia clínica: alérgenos de este grupo son las β -1,3-glucanasas del látex Hev b 2 (*Figura 5C*), Ole e 4, Ole e 9 y Ole e 10 del olivo.^{46,75}

K.3.4. Hidrolasas: quitinasas

Función biológica: las quitinasas son enzimas capaces de hidrolizar el enlace β -1,4-N-acetil-D-glucosamina en la quitina, muchas de las cuales están implicadas en mecanismos de defensa en plantas, por lo que son proteínas relacionadas con la patogénesis (PRs). Al ser un grupo bastante heterogéneo de proteínas se han agrupado en cinco clases.

Características bioquímicas: las quitinasas de clase I (PR-3 y PR-4) tienen una masa de alrededor de 30 kDa, de 315 a 322 residuos de aminoácidos, con un dominio N-terminal de unión a quitina de 41-42 residuos estabilizados por cuatro puentes disulfuro, y un dominio catalítico. El dominio de unión a quitina es homólogo a la proteína alérgica más relevante del látex, la heveína (Hev b 6), por lo que también se le denomina dominio tipo heveína (*Figura 5D*), el cual es termoestable y resistente a la acción de proteasas, lo que explica su relevancia alérgica. El dominio catalítico es rico en hélices α y asas flexibles con algunos puentes disulfuro.

Correlación bioquímica-clínica: la mayor parte de la alérgenicidad de estas proteínas se atribuye a los dominios tipo heveína, los cuales debido a su alta identidad de secuencia son responsables de la reactividad cruzada entre esta familia de quitinasas.

Relevancia clínica: como ejemplos de quitinasas de clase I alérgicas están Mus a 6 de la banana, Pers a 1 del aguacate, Tri a 18 del trigo, Hev b 11 del látex, Cas s 5 de la castaña. Adicionalmente, existe la aglutinina del trigo (Tri a 18), que no es una quitinasa, pero es una proteína de unión a quitina alérgica tipo heveína.^{6,46,76-78}

Características bioquímicas: las quitinasas de clase III, familia PR-8, están entre los 25 y 30 kDa y carecen de un dominio de unión a quitina. Su dominio catalítico posee un plegamiento de barril α/β tipo TIM formado por 10 hebras β y 8 hélices α con algunos puentes disulfuro que estabilizan la estructura; posee una cavidad hidrofílica donde se localizan dos residuos de glutamato catalíticos.

Relevancia clínica: alérgenos de esta familia son Hev b 14 del látex, Der f 15 y Der p 15 del ácaro, Per a 12 de la cucaracha, Cof a 1 del café y Pun g 14 de la granada.^{46,76-78}

Características bioquímicas: las quitinasas de clase IV, parte de la familia PR-3, se parecen a las de clase I, pero su dominio de unión a quitina es más corto, de 35-36 residuos de aminoácidos con un menor número de puentes disulfuro. Su dominio catalítico posee un plegamiento similar al de las quitinasas de clase I, con dos residuos de glutamato catalíticos.

Correlación bioquímica-clínica: se piensa que alérgenos de esta clase de quitinasas poseen epítomos de reconocimiento IgE en ambos dominios, como ejemplo está Zea m 8 del maíz.^{46,76-78}

K.3.5. Hidrolasas: esterasas y lipasas

Función biológica: las esterasas y lipasas son enzimas con la capacidad de degradar ésteres de cadena corta o cadena larga en sus ácidos carboxílicos y alcoholes respectivos, son un grupo bastante heterogéneo de proteínas, de los cuales se han identificado alérgenos en las familias de fosfolipasas A1 y A2, hidrolasas GDSL y pectinmetilesterasas.⁶

Características bioquímicas: las fosfolipasas son un grupo particular de lipasas capaces de degradar fosfolípidos, y suelen tener un plegamiento α/β tipo hidrolasa con una hoja β abierta rodeada por hélices α con una cavidad en la que se encuentra una tríada catalítica Ser-His-Asp/Glu.

Relevancia clínica: las fosfolipasas alérgicas más importantes se encuentran en venenos de insectos, donde tienen actividad citotóxica; por ejemplo, están las fosfolipasas A1 del veneno en la picadura de insectos como Pol a 1, Pol d 1, Pol e 1, Pol g 1 de la avispa, Sol i 1 de la hormiga roja de fuego y Ves m 1, Ves s 1, Ves v 1, Vesp c 1 y Vesp m 1 de la avispa. De igual manera, en el grupo de las fosfolipasas A2 se han identificado alérgenos de veneno de insectos como Api c 1, Api d 1, Api m 1, Bom p 1 y Bom t 1. Adicionalmente, se han identificado fosfolipasas A2 alérgicas en plantas, las cuales pertenecen a la familia de las patatinas, entre las que se encuentran Sola t 1 de la papa, una proteína de almacenamiento, y Hev b 7 del látex, que se caracterizan por poseer un sitio catalítico constituido por dos residuos (Ser-Asp), en lugar de la clásica tríada catalítica.^{6,79-81}

Características bioquímicas: las pectinmetilesterasas son una familia particular de esterasas con un plegamiento muy particular tipo hélice β con tres hojas β paralelas orientadas entre sí con un arreglo helicoidal; su función fundamental es desmetilar la pectina de la pared celular de plantas en procesos de rearrreglo de la misma.

Relevancia clínica: de esta familia de proteínas, se han identificado alérgenos como Act d 7 del kiwi, que es un alérgeno alimenticio, y Ole e 11 del olivo y Sal k 1 de la planta amarantácea salsola, que son alérgenos respiratorios.^{6,82}

L. Proteínas tipo Ole e 1

Función biológica: las proteínas tipo Ole e 1 son glicoproteínas ácidas de alrededor de 20 kDa del polen de distintos árboles, estas proteínas presentan una gran identidad de secuencia con Ole e 1, el alérgeno más relevante del polen de olivo; sin embargo, su función aún es desconocida.

Características bioquímicas: su estructura es tipo barril β estabilizada por tres puentes disulfuro, poseen una cavidad hidrofóbica en el interior del barril (Figura 6A).

Correlación bioquímica-clínica: son alérgenos estables a la temperatura y a la digestión por proteasas, se vuelven relevantes en reacciones alérgicas respiratorias.

Reactividad cruzada: su gran identidad de secuencia lleva a que tengan reactividad cruzada entre los distintos miembros y su estabilidad los vuelve alérgenos relevantes en alergia respiratoria al polen. Como ejemplos de esta familia de alérgenos están Fra e 1 del fresno y Lig v 1 del trueno.^{83,84}

M. Expansinas

Función biológica: las expansinas son glicoproteínas implicadas en la extensión de la pared celular en plantas mediante un mecanismo aún desconocido, suelen dividirse en α -expansinas y β -expansinas.

Características bioquímicas: poseen una masa de 31 a 35 kDa y debido a la gran identidad de secuencia entre sus miembros han demostrado la capacidad de inducir reactividad cruzada. Su estructura consta de un dominio N-terminal con plegamiento de barril β y un dominio C-terminal con estructura de sándwich β tipo inmunoglobulina con asas flexibles y pequeñas hélices α que los rodean, tres puentes disulfuro estabilizan la estructura. Adicionalmente, existen proteínas tipo expansina que son alérgicas, como son algunos alérgenos del pasto con masas de 10 a 12 kDa. Éstas son proteínas con un solo dominio homólogo al dominio C-terminal de las expansinas y carecen de glicosilaciones.

Correlación bioquímica – clínica: las β -expansinas alérgicas poseen una gran resistencia a pH bajos y a la temperatura, por lo que son alérgenos clínicamente relevantes, como ejemplos de alérgenos de esta familia están Phl p 1 del pasto Timothy, Cyn d 1 de la grama, Lol p1 del césped inglés, Dac g 1 del pasto ovillo, Zea m 1 del maíz y Ory s 1 del arroz.

Relevancia clínica: las β -expansinas se encuentran en el polen de todos los pastos y son éstas las proteínas alérgicas que constituyen el grupo I de alérgenos de pasto y sus homólogos en otras plantas.

Reactividad cruzada: estos alérgenos han demostrado reactividad cruzada con las expansinas alérgicas en pacientes alérgicos al pasto. Como ejemplo están Phl p 2 y Phl p 3 del pasto Timothy, Lol p 2 del césped inglés y Dag c 2 del pasto ovillo.^{6,85,86}

N. Determinante de carbohidratos de reactividad cruzada (Cross-reactive carbohydrate determinant) (CCD)

Los determinantes reacción cruzada de los carbohidratos CCD (por sus siglas en inglés) son estructuras de oligosacáridos unidas covalentemente a proteínas que pueden inducir la

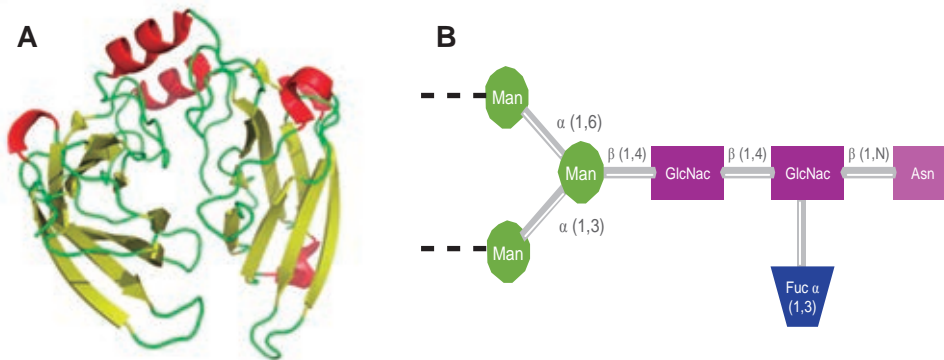


Figura 6: Diagrama de listón que ilustra elementos de estructura secundaria de una proteína tipo Ole e 1 y esquema de un oligosacárido (CCD). **A)** Lig v 1 (PDB 6YOA) (glicoproteína alérgica del polen del árbol del trueno). **B)** Esquema de un oligosacárido (CCD) ramificado unido covalentemente a proteínas alérgicas, en este caso a Hev b 2. En morado, N-acetil-glucosaminas, la primera unida a la proteína a través de una asparagina (en rosa). En verde, tres moléculas de manosa unidas a la segunda N-acetil glucosamina y además, en posición alfa 1,3 está unida una molécula de fucosa mediante un enlace alfa 1,3.

producción de IgE. La glicosilación de proteínas es un proceso enzimático postraduccional llevado a cabo por glicosiltransferasas en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. Las reacciones de glicosilación más comunes son las de tipo N y O. Los N-glicanos corresponden a una cadena de oligosacáridos unida en forma covalente en el extremo amino terminal de un residuo de asparagina (Asn) de una cadena polipeptídica dentro de una secuencia consenso: AsnX-Ser/Thr, generalmente vía N-acetilglucosamina (GlcNac). Los O-glicanos son una cadena de oligosacáridos unida covalentemente al extremo hidroxilo terminal de un residuo de serina o treonina (Ser/Thr-O) generalmente vía una N-acetilgalactosamina (GalNac).

Función biológica: se han descrito diversas funciones a las estructuras glicosídicas en proteínas, desde contribuciones estructurales, conformacionales y de solubilidad de las proteínas, de la cual forman parte, así como de protección en presencia de proteasas. También se les ha implicado en procesos de control celular, unión con otras proteínas e interacciones celulares.

Características bioquímicas: algunas de las estructuras de CCD más prevalentes en alérgenos son las que se han reportado en alérgenos de polen. El número de monosacáridos que forman al oligosacárido unido a la proteína puede variar, siendo generalmente de 10 a 12 monosacáridos.

En general, la estructura de estos CCD consiste en dos moléculas de N-acetil glucosaminas (NacGlu) unidas al nitrógeno del aminoácido asparagina o al oxígeno de serinas o treoninas, en la proteína alérgica a través de la primer NacGlu. Esta molécula a su vez se ramifica mediante la unión covalente con moléculas de fucosa o xilosa en uniones de tipo alfa 1-3 y alfa 1-6.⁷⁴ La segunda molécula de NacGlu está unida covalentemente a una molécula de manosa o varias, la cual puede estar ramificada (Figura 6B). Como puede apreciarse, existe una diversidad restringida de sus estructuras que consiste en un núcleo pentasacárido (ManAlfa1-6(ManAlfa1-3)ManBeta1-4NacGlcBeta1-4NacGlc, lo que favorece la reactividad cruzada.⁸⁷

En general, se conocen a la fecha las estructuras primarias y terciarias de un número importante de alérgenos. No obstante, se conoce poco sobre el componente glicosídico. Algunos ejemplos son Art v 2, Cry j 1, Ole e 1 y Hev b 2. En todos estos casos se ha reportado la unión del oligosacárido a través del enlace glicosídico con una asparagina. Resulta interesante que en Hev b 2 se describe una fucosa en posición alfa 1-6 de la primera N-acetil glucosamina. Además, se ha determinado que no existe una sola especie de oligosacárido unido a la proteína alérgica, pueden existir varias.⁷⁵

Correlación bioquímica-clínica: cabe mencionar que la presencia de CCD en la estructura del alérgeno no indica en sí la presencia de alérgenicidad. Sólo en algunos alérgenos se ha demostrado que efectivamente están implicados en la alérgenicidad de la proteína. Tal es el caso Ole 1 e 1 y de algunos inhibidores de amilasa de polen de cebada y trigo y Hev b 2, entre otros.^{75,88,89}

Relevancia clínica: los principales componentes son la xilosa y la fucosa, dichos epítomos presentes en diversas fuentes alérgicas: plantas (polen, alimentos de origen vegetal) y únicamente la fucosa e invertebrados. **En las células de mamíferos no ocurre este proceso, lo que explica claramente que el hospedero atópico pueda sensibilizarse a dichos CCD.**

Reactividad cruzada: se han descrito como responsables de fenómenos de reactividad cruzada para un número importante de alérgenos de plantas e insectos. Estas moléculas son importantes en el diagnóstico de alergias en sueros de pacientes; sin embargo, **la IgE anti-CCD parece no provocar síntomas clínicos, por lo que algunos resultados obtenidos por la presencia de CCD se consideran falsos positivos.**

PERSPECTIVAS A FUTURO

Los objetivos de la investigación sobre alérgenos proteicos son mejorar su comprensión biológica y molecular, así como cuantificar alérgenos en diversos productos biológicos para mejorar su calidad como herramientas de diagnóstico o para fines terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Traidl-Hoffmann C, Jakob T, Behrendt H. Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):558-566. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.003
2. Mares-Mejía I, Martínez-Caballero S, Garay-Canales C, Cano-Sánchez P, Torres-Larios A, Lara-González S, et al. Structural insights into the IgE mediated responses induced by the allergens Hev b 8 and Zea m 12 in their dimeric forms. *Sci Rep*. 2016;6:32552. doi: 10.1038/srep32552.
3. Hewitt CR, Brown AP, Hart BJ, Pritchard DI. A major house dust mite allergen disrupts the immunoglobulin E network by selectively cleaving CD23: innate protection by antiproteases. *J Exp Med*. 1995;182(5):1537-1544. doi: 10.1084/jem.182.5.1537.
4. Caraballo L, Valenta R, Acevedo N, Zakzuk J. Are the terms major and minor allergens useful for precision allergology? *Front Immunol*. 2021;12:651500. doi: 10.3389/fimmu.2021.651500.
5. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105(3):224-233. doi: 10.1159/000236761.
6. Open database: Who's Certified Internet. Medical University of Vienna: AllFam-Database of Allergen Families. [Cited 2021 Aug 8]. Available in: <http://www.meduniwien.ac.at/allfam/>
7. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:1.
8. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):821-830. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.779.
9. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:518-525. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.024>
10. Moreno FJ, Clemente A. 2S Albumin storage proteins: what makes them food allergens. *Open Biochem J*. 2008;2:16-28. doi: 10.2174/1874091X00802010016.
11. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker WM, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J* 2006;395:463-472. doi: 10.1042/BJ20051728.
12. Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy*. 2005;5:275-279. doi: 10.1097/01.all.0000168794.35571.a5.
13. Morales M, López-Matas A, Moya R, Carnés J. Cross-reactivity among non-specific lipid-transfer proteins from food and pollen allergenic sources. *Food Chemistry*. 2014;165:397-402. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.101.
14. Scheurer S, Schulke S. Interaction of non-specific lipid-transfer proteins with plant-derived lipids and its impact on allergic sensitization. *Front Immunol* 2018;9:1389. doi: 10.3389/fimmu.2018.01389.
15. Mills EN, Jenkins JA, Alcocer MJ, Shewry PR. Structural, biological, and evolutionary relationships of plant food allergens sensitizing via the gastrointestinal tract. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44(5):379-407. doi: 10.1080/10408690490489224.

16. Baar A, Pahr S, Constantin C, Scheibelhofer S, Thalhamer J, Giavi S, et al. Molecular and immunological characterization of Tri a 36, a low molecular weight glutenin, as a novel major wheat food allergen. *J Immunol*. 2012;189(6):3018-3025. doi: 10.4049/jimmunol.1200438.
17. Gonzalez R, Varela J, Carreira J, Polo F. Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet* 1995;346:48-49. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92676-3.
18. Baud F, Pebay-Peyroula E, Cohen-Addad C, Odani S, Lehmann MS. Crystal structure of hydrophobic protein from soybean; a member of a new cysteine-rich family. *J Mol Biol* 1993;231(3):877-887. doi: 10.1006/jmbi.1993.1334.
19. Mills EN, Jenkins J, Marigheto N, Belton PS, Gunning AP, Morris VJ. Allergens of the cupin superfamily. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(6):925-929. doi: 10.1042/bst0300925.
20. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med*. 1992;175:377-385. doi: 10.1084/jem.175.2.377.
21. Hauser M, Egger M, Wallner M, Wopfner N, Schmidt G, Ferreira F. Molecular properties of plant food allergens: a current classification into protein families. *The Open Immunology Journal*. 2008;1:1-12.
22. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(2):427-432. doi: 10.1067/mai.2003.1611.
23. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:962-969. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70096-x.
24. Sirvent S, Palomares O, Cuesta-Herranz J, Villalba M, Rodríguez R. Analysis of the structural and immunological stability of 2S albumin, nonspecific lipid transfer protein, and profilin allergens from mustard seeds. *J Agric Food Chem*. 2012;60(23):6011-6018. doi: 10.1021/jf300555h.
25. Verdino P, Barderas R, Villalba M, Westritschnig K, Valenta R, Rodríguez R, Keller W. Three-dimensional structure of the cross-reactive pollen allergen Che a 3: visualizing cross-reactivity on the molecular surfaces of weed, grass, and tree pollen allergens. *J Immunol*. 2008;180(4):2313-2321. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2313.
26. Kuehn A, Radauer C, Swoboda I, Kleine-Tebbe J. Fischallergie: parvalbumine und andere allergene. *Allergo Journal*. 2012;21(1):16-18. doi: 10.1007/s15007-012-0013-z.
27. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1314-1320. doi: 10.1016/j.jaci.2005.07.033.
28. Kuehn A, Lehnert C, Hilger C, Hentges F. Food allergy to chicken meat with IgE reactivity to muscle alpha-parvalbumin. *Allergy*. 2009;64(10):1557-1558. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02094.x.
29. Arif SH. A Ca(2+)-binding protein with numerous roles and uses: parvalbumin in molecular biology and physiology. *Bioessays*. 2009;31(4):410-421. doi: 10.1002/bies.200800170.
30. Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, Ishizaki S, Nagashima Y, Shiomi K. Comparison of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy*. 2006;61(3):357-363. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.00966.x.
31. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, albumin. Updated 2020 Sep 22. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
32. De Silva R, Dasanayake W, Wickramasinha GD, Karunatilake C, Weerasinghe N, Gunasekera P, et al. Sensitization to bovine serum albumin as a possible cause of allergic reactions to vaccines. *Vaccine*. 2017;35(11):1494-1500. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.009.
33. Bujacz A, Talaj JA, Zielinski K, Pietrzyk-Brzezinska AJ, Neumann P. Crystal structures of serum albumins from domesticated ruminants and their complexes with 3,5-diiodosalicylic acid. Acta crystallographica. Section D, *Structural Biology*. 2017;73(11):896-909. doi: 10.1107/S205979831701470X.
34. Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, Majorek KA, Porebski PJ, Minor W. Serum albumins-unusual allergens. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5375-5381. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.06.016.
35. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy*. 2001;56(8):754-762. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056008754.x.
36. Gunning PW, Schevzov G, Kee AJ, Hardeman EC. Tropomyosin isoforms: divining rods for actin cytoskeleton function. *Trends Cell Biol*. 2005;15(6):333-341. doi: 10.1016/j.tcb.2005.04.007.
37. Gunning PW, Hardeman EC, Lappalainen P, Mulvihill DP. Tropomyosin-master regulator of actin filament function in the cytoskeleton. *J Cell Sci*. 2015;128:2965-2974. doi: 10.1242/jcs.172502.
38. Reese G, Ayuso R, Lehrer S B. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119:247-258. doi: 10.1159/000024201.
39. James JK, Pike DH, Khan IJ, Nanda V. Structural and dynamic properties of allergen and non-allergen forms of tropomyosin. *Structure*. 2018;26(7):997-1006. doi: 10.1016/j.str.2018.05.002.
40. Huang YY, Liu GM, Cai QF, Weng WY, Maleki SJ, Su WJ, et al. Stability of major allergen tropomyosin and other food proteins of mud crab (*Scylla serrata*) by in vitro gastrointestinal digestion. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(5):1196-1201. doi: 10.1016/j.fct.2010.02.010.
41. Jeong KY, Hong CS, Yong TS. Allergenic tropomyosins and their cross-reactivities. *Protein Pept Lett*. 2006;13:835-845. doi: 10.2174/092986606777841244.

42. Lehrer SB, Ayuso R, Reese G. Seafood allergy and allergens: a review. *Mar Biotechnol* (NY). 2003;5(4):339-348. doi: 10.1007/s10126-002-0082-1.
43. Cantillo JF, Puerta L, Puchalska P, Lafosse-Marin S, Subiza JL, Fernández-Caldas E. Allergenome characterization of the mosquito *Aedes aegypti*. *Allergy*. 2017;72(10):1499-1509. doi: 10.1111/all.13150.
44. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *The Biochem J*. 1996;318(1):1-14. doi: 10.1042/bj3180001.
45. Mantyjarvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1482(1-2):308-317. doi: 10.1016/S0167-4838(00)00139-4.
46. Van Loon LC, Van Strien EA. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 type proteins. *Physiological and Molecular Plant Pathology*. 1999;55(2):85-97. doi: 10.1006/pmpp.1999.0213.
47. Gibbs GM, Roelants K, O'Bryan M K. The CAP superfamily: cysteine-rich secretory proteins, antigen 5, and pathogenesis-related 1 proteins-roles in reproduction, cancer, and immune defense. *Endocr Rev*. 2008;29(7):865-897. doi: 10.1210/er.2008-0032.
48. Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:543195. doi: 10.1155/2014/543195.
49. Breiteneder H. Thaumatin-like proteins - a new family of pollen and fruit allergens. *Allergy*. 2004;59(5):479-481. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00421.x.
50. Soh WT, Aglas L, Mueller GA, Gilles S, Weiss R, Scheiblhofer S, et al. Multiple roles of Bet v 1 ligands in allergen stabilization and modulation of endosomal protease activity. *Allergy*. 2019;74(12):2382-2393. doi: 10.1111/all.13948.
51. Flores T, Alape-Giron A, Flores-Diaz M, Flores HE. Ocatin. A novel tuber storage protein from the andean tuber crop oca with antibacterial and antifungal activities. *Plant Physiol*. 2002;128(4):1291-1302. doi: 10.1104/pp.010541.
52. Ukaji N, Kuwabara C, Takezawa D, Arakawa K, Fujikawa S. Accumulation of pathogenesis-related (PR) 10/Bet v 1 protein homologues in mulberry (*Morus bombycis* Koidz.) tree during winter. *Plant Cell Environ*. 2004;27(9):1112-1121. doi: 10.1111/j.1365-3040.2004.01216.x.
53. Fernandes H, Michalska K, Sikorski M, Jaskolski M. Structural and functional aspects of PR-10 proteins. *FEBS J*. 2013;280(5):1169-1199. doi: 10.1111/febs.12114.
54. Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, Schweimer K, Schwab W, Rosch P, et al. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J*. 2014;457(3):379-390. doi: 10.1042/bj20130413.
55. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):847-852. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.025.
56. Gajhede M, Osmark P, Poulsen FM, Ipsen H, Larsen JN, et al. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol*. 1996;3(12):1040-1045. doi: 10.1038/nsb1296-1040.
57. Ferreira F, Hirtenlehner K, Jilek A, Godnik-Cvar J, Breiteneder H, Grimm R, et al. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy. *J Exp Med*. 1996;183(2):599-609. doi: 10.1084/jem.183.2.599.
58. Pedrosa M, Guerrero-Sanchez VM, Canales-Bueno N, Loli-Ausejo D, Castillejo MA, Quirce S, et al. *Quercus ilex* pollen allergen, Que i 1, responsible for pollen food allergy syndrome caused by fruits in Spanish allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2020;50(7):815-823. doi: 10.1111/cea.13679.
59. Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, Lueftenegger L, Lang R, Himly M, et al. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. *Allergy*. 2017;72(5):754-763. doi: 10.1111/all.13071.
60. Open database: Who's Certified Internet. ExPASy: ENZYME: Enzyme nomenclature database cited 2021. Available in: <https://enzyme.expasy.org/>
61. Holmgren A. Thioredoxin structure and mechanism: conformational changes on oxidation of the active-site sulfhydryls to a disulfide. *Structure*. 1995;15;3(3):239-243. doi: 10.1016/s0969-2126(01)00153-8.
62. Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Wheat and maize thioredoxins: a novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):676-681. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.040.
63. Limacher A, Glaser AG, Meier C, Schmid-Grendelmeier P, Zeller S, Scapozza L, Cramer R. Cross-reactivity and 1.4-A crystal structure of *Malassezia sympodialis* thioredoxin (Mala s 13), a member of a new pan-allergen family. *J Immunol* 2007;178(1):389-396. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.389.
64. Fluckiger S, Scapozza L, Mayer C, Blaser K, Folkers G, Cramer R. Immunological and structural analysis of IgE-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(4):292-303. doi: 10.1159/000063862.
65. Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, Beyer WF Jr, Hallewell RA, Tainer JA. The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles. *Cell*. 1992;71(1):107-118. doi: 10.1016/0092-8674(92)90270-m.

66. Strange RC, Jones PW, Fryer AA. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:357-363. doi: 10.1016/s0378-4274(99)00230-1.
67. Reinemer P, Prade L, Hof P, Neufeind T, Huber R, Zettl R, et al. Three-dimensional structure of glutathione S-transferase from *Arabidopsis thaliana* at 2.2 Å resolution: structural characterization of herbicide-conjugating plant glutathione S-transferases and a novel active site architecture. *J Mol Biol.* 1996;255(2):289-309. doi: 10.1006/jmbi.1996.0024.
68. Siezen RJ, Leunissen JA. Subtilases: the superfamily of subtilisin-like serine proteases. *Protein Sci.* 1997;6(3):501-523. doi: 10.1002/pro.5560060301.
69. Goettig P, Brandstetter H, Magdolen V. Surface loops of trypsin-like serine proteases as determinants of function. *Biochimie.* 2019;166:52-76. doi: 10.1016/j.biochi.2019.09.004.
70. Turk D, Guncar G, Podobnik M, Turk B. Revised definition of substrate binding sites of papain-like cysteine proteases. *Biol Chem.* 1998;379(2):137-147. doi: 10.1515/bchm.1998.379.2.137.
71. Henrissat B, Davies GJ. Glycoside hydrolases and glycosyltransferases. Families, modules, and implications for genomics. *Plant Physiol.* 2000;124(4):1515-1519. doi: 10.1104/pp.124.4.1515.
72. Nielsen JE, Beier L, Otzen D, Borchert TV, Frantzen HB, Andersen KV, et al. Electrostatics in the active site of an alpha-amylase. *Eur J Biochem.* 1999;264(3):816-24. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00664.x.
73. Van der Maarel MJ, van der Veen B, Uitdehaag JC, Leemhuis H, Dijkhuizen L. Properties and applications of starch-converting enzymes of the alpha-amylase family. *J Biotechnol.* 2002;94(2):137-155. doi: 10.1016/s0168-1656(01)00407-2.
74. Swift HJ, Brady L, Derewenda ZS, Dodson EJ, Dodson GG, Turkenburg JP, et al. Structure and molecular model refinement of *Aspergillus oryzae* (TAKA) alpha-amylase: an application of the simulated-annealing method. *Acta Crystallogr B.* 1991;47(4):535-544. doi: 10.1107/s0108768191001970.
75. Rodríguez-Romero A, Hernández-Santoyo A, Fuentes-Silva D, Palomares LA, Muñoz-Cruz S, Yépez-Mulia L, et al. Structural analysis of the endogenous glycoallergen Hev b 2 (endo-β-1,3-glucanase) from *Hevea brasiliensis* and its recognition by human basophils. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2014;70(2):329-341. doi: 10.1107/S1399004713027673.
76. Volpicella M, Leoni C, Fanizza I, Placido A, Pastorello EA, Ceci LR. Overview of plant chitinases identified as food allergens. *J Agric Food Chem.* 2014;62(25):5734-5742. doi: 10.1021/jf5007962.
77. Robertus JD, Monzingo AF. The structure and action of chitinases. *EXS* 1999;87:125-135. doi: 10.1007/978-3-0348-8757-1_9.
78. Leoni C, Volpicella M, Dileo M, Gattulli BAR, Ceci LR. Chitinases as food allergens. *Molecules.* 2019;24(11):2087. doi: 10.3390/molecules24112087.
79. Seppala U, Alenius H, Turjanmaa K, Reunala T, Palosuo T, Kalkkinen N. Identification of patatin as a novel allergen for children with positive skin prick test responses to raw potato. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1 Pt 1):165-171. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70541-5.
80. Richmond G S, Smith T K. Phospholipases A₂. *Int J Mol Sci.* 2011;12(1):588-612. doi: 10.3390/ijms12010588.
81. Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30(2):109-128. doi: 10.1385/craia:30:2:109.
82. Jolie RP, Duvetter T, Van Loey AM, Hendrickx ME. Pectin methylesterase and its proteinaceous inhibitor: a review. *Carbohydr Res.* 2010;345(18):2583-2595. doi: 10.1016/j.carres.2010.10.002.
83. Lombardero M, Obispo T, Calabozo B, Lezaún A, Polo F, Barber D. Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. *Allergy.* 2002;57(Suppl 71):29-34. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.057s71029.x.
84. Robledo Retana T, Bradley-Clarke J, Croll T, Rose R, Hoti I, Stagg AJ, Villalba M, Pickersgill RW. Lig v 1 structure and the inflammatory response to the Ole e 1 protein family. *Allergy.* 2020;75(9):2395-2398. doi: 10.1111/all.14351.
85. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;130(2):87-107. doi: 10.1159/000069013.
86. Sampedro J, Cosgrove D J. The expansin superfamily. *Genome Biol.* 2005;6(12):242. doi: 10.1186/gb-2005-6-12-242.
87. Rodríguez R, Villalba M. Reacciones cruzadas entre alérgenos: implicaciones de los carbohidratos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin.* 1997;12(5):269-281.
88. Batanero E, Villalba M, Monsalve R I, Rodríguez R. Cross-reactivity between the major allergen from olive pollen and unrelated glycoproteins: evidence of an epitope in the glycan moiety of the allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(6):1264-1271. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70194-x.
89. Garcia-Casado G, Sanchez-Monge R, Chrispeels MJ, Armentia A, Salcedo G, Gomez L. Role of complex asparagine-linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology.* 1996;6(4):471-477. doi: 10.1093/glycob/6.4.471.



Capítulo 2

Diagnóstico molecular

Molecular diagnostics

María del Carmen Jiménez-Martínez,* Henry Velázquez-Soto

RESUMEN

Este capítulo es una amplia revisión de las diversas tecnologías utilizadas en el diagnóstico molecular de alergia, incluye algunas técnicas tradicionales de plataforma única que dieron origen y fundamento a las pruebas moleculares basadas en inmunoensayos múltiples. Los autores discuten la importancia en la obtención, características, ventajas y limitantes de los alérgenos utilizados en estas plataformas y por último, se comparan las distintas plataformas, sencillas y múltiples, considerando su sensibilidad y especificidad analítica.

INTRODUCCIÓN

Las pruebas diagnósticas de alergia han evolucionado a la par de la tecnología biomédica y del conocimiento de los componentes alérgenos, de tal forma que han revolucionado el diagnóstico médico. En este sentido podemos **definir el diagnóstico molecular de alergia como el uso de tecnologías basadas en diversas plataformas**, alérgenos recombinantes e IgE específicos de epítopes alérgenos que permiten un estudio puntual^{1,2} y en consecuencia, un abordaje médico de precisión. Conocer las tecnologías actuales y sus aplicaciones en el diagnóstico molecular de la alergia es fundamental para tomar una decisión terapéutica basada en evidencias.

1. VALOR DIAGNÓSTICO DE LA IGE

El descubrimiento de la actividad reagínica en la inmunoglobulina E (IgE) por Ishizaka en 1966 **generó una revolución en el conocimiento de la alergia** que impactó en el desarrollo de diversas herramientas de diagnóstico y tratamiento.³ Usualmente, la concentración sérica de IgE en individuos sanos se encuentra por debajo de 1 µg/mL, ésta es una concentración muy baja de proteínas, por lo que para una correcta medición se han desarrollado diversos métodos que reportan la cantidad de IgE sérica en unidades UI/mL o kUI/L, de tal forma que 1 kUI/L es equivalente a 1 UI/mL y a 2.4 ng/mL.⁴

* Autor correspondiente.

1.1. Fundamento de los métodos diagnósticos *in vitro* de las enfermedades alérgicas

El fundamento de los métodos diagnósticos basados en la detección de anticuerpos depende de la visualización de la reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ab) (*Figura 1*). Es importante recordar que la mayoría de estos métodos se enfocan en la detección de

Citar como: Jiménez-Martínez MC, Velázquez-Soto H. Capítulo 2. Diagnóstico molecular. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (s1): s42-s56. <https://dx.doi.org/10.35366/108838>

la IgE, por lo que se utilizan en el diagnóstico de enfermedades alérgicas mediadas por este anticuerpo; sin embargo, no existe limitación técnica para determinar otros isotipos de anticuerpos por las mismas metodologías que serán descritas en este capítulo y más bien su limitación depende de su aplicabilidad clínica, por lo que usualmente se utilizan en investigación las determinaciones de isotipos diferentes a la IgE en el estudio de un paciente alérgico. Bajo esta premisa, es posible identificar y cuantificar la concentración de IgE total (I_{T} IgE) e IgE específica (I_{S} IgE) a ciertos alérgenos a través de la reacción antígeno-anticuerpo.⁵

En todas las metodologías de detección de anticuerpos, la IgE en el suero del paciente será el antígeno para cuantificar y éste será reconocido a través de un segundo anticuerpo formando un complejo Ag-Ab. Para llevar a cabo estos ensayos, un anticuerpo específico para la fracción Fc de la IgE deberá ser adsorbido a una fase sólida, generalmente en superficies de poliestireno o celulosa. Este anticuerpo es el anticuerpo primario o de captura. Para el caso de la determinación de la I_{S} IgE se facilita una primera interacción Ag-Ab con el alérgeno cuya especificidad se sospecha, también adsorbido a una fase sólida. En ambas determinaciones, I_{T} IgE o I_{S} IgE, un anticuerpo secundario o de detección conjugado a distintas moléculas acorde al método usado permitirá la cuantificación de la IgE en la muestra del paciente, por ejemplo, una enzima y un sustrato colorido, quimio-luminiscente o fluorescente. De forma simultánea, en todos estos métodos de medición se incluye una curva de calibración que contiene concentraciones conocidas de IgE para poder extrapolar los valores obtenidos en la medición de la muestra, permitiendo reportar las concentraciones detectadas en unidades estandarizadas como ng, μ g o UI.^{5,6}

1.2. Evolución de las pruebas diagnósticas en alergia

Actualmente existen múltiples tecnologías de diagnóstico para la identificación de diversos perfiles de sensibilización a alérgenos. Estas metodologías incluyen inmunoensayos de plataforma única para el reconocimiento de un solo alérgeno por ensayo (sencillas) descritos casi inmediatamente después del descubrimiento de la IgE y de plataformas de detección múltiple para el reconocimiento de más de un alérgeno por ensayo, las cuales fueron desarrolladas posterior al año 2000 (Figura 2).

2. DIFERENCIAS TÉCNICAS EN LOS DIVERSOS MÉTODOS UTILIZADOS EN LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA DETERMINACIÓN DE IGE

2.1. Radio-Allergo Immunosorbent Test (RAST)

El ensayo radio-alergo-inmunsorbente o RAST fue el primer método desarrollado *in vitro* para la determinación de IgE específica. Aunque en la actualidad es una técnica completamente en desuso, se incluye en este capítulo por su importancia histórica, ya

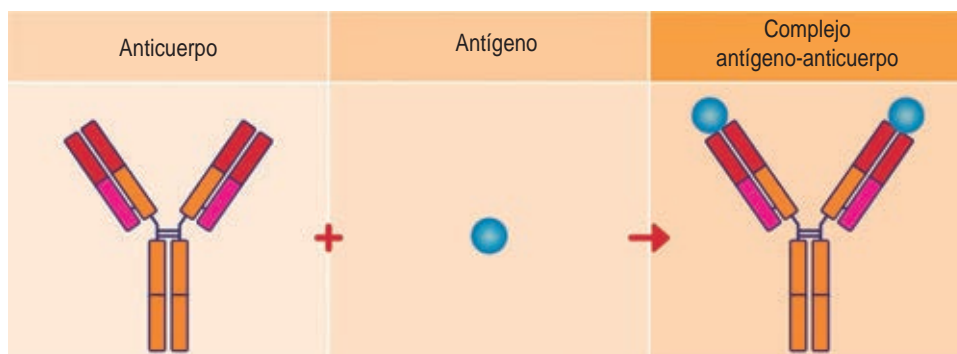


Figura 1:

Reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ab). La reacción Ag-Ab es el fundamento de los métodos diagnósticos utilizados en las determinaciones de IgE total y específica.

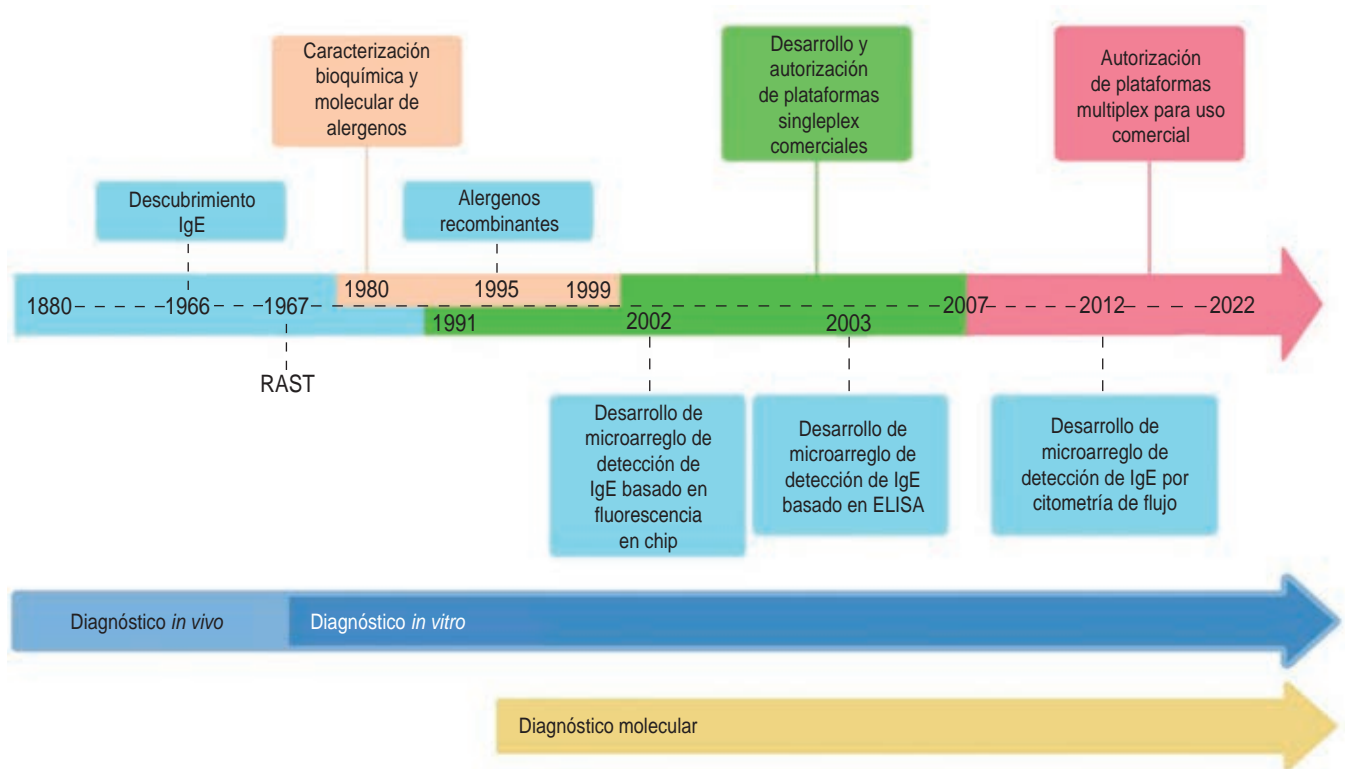


Figura 2: Evolución de las pruebas diagnósticas de alergia. Se muestran los momentos más relevantes en el desarrollo de las pruebas diagnósticas de alergia, desde el inicio con las pruebas de diagnóstico *in vivo* en 1880 (que continúan al día de hoy), pasando por el descubrimiento de la IgE y la explosión ulterior de los inmunoensayos de detección. Tres momentos relevantes se indican en la figura: la caracterización bioquímica y molecular de los alérgenos (que continúa a la fecha, pero cuya expansión más importante fue antes del año 2000), el desarrollo y autorización para comercialización de las plataformas singleplex y, el desarrollo y autorización para la comercialización de las plataformas multiplex. El diagnóstico molecular de alergia surge formalmente cuando la biología molecular y la biotecnología permitieron la inclusión de los alérgenos recombinantes en las diversas metodologías diagnósticas. Es importante mencionar que la autorización para la comercialización de las diferentes plataformas de diagnóstico molecular ocurre en tiempos posteriores a su desarrollo y en diferentes momentos entre países, ya que depende de sus propias entidades regulatorias sanitarias.

que este método destacó por ser no invasivo, evitando la exposición directa del paciente a los alérgenos a evaluar⁶ y dando pie al desarrollo técnico-científico posterior en la determinación de IgE.

Esta prueba se basa en el principio de la reacción antígeno anticuerpo, en el que el alérgeno se adsorbe covalentemente a una superficie sólida y después se añade el suero del paciente. Los anticuerpos IgE presentes en la muestra del paciente se unen al alérgeno adsorbido, para visualizar la reacción se añade un anticuerpo secundario anti-IgE radio-yodado. La radiación detectada es directamente proporcional al número de complejos Ag-Ab formados.⁷

2.2. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

El método de ELISA o ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas es una técnica ampliamente utilizada en una gran diversidad de determinaciones clínicas y también se usa en la cuantificación de IgE.

El fundamento de este método consiste en la **formación del complejo antígeno-anticuerpo en una placa sólida, donde el anticuerpo de detección se encuentra acoplado generalmente a una enzima oxidante que actuará sobre un sustrato induciendo el cambio**

de coloración en la solución. La placa de reacción será analizada en un espectrofotómetro donde la absorbancia (logaritmo negativo de la transmitancia) será proporcional al número de complejos anti-IgE- IgE formados, pudiendo así estimar la concentración de inmunoglobulina E en la muestra de los pacientes^{8,9} (Figuras 3 y 4).

El método de ELISA sustituyó los métodos que utilizaban marcadores radioactivos por ser un método seguro, sencillo en su proceso y rápido en la obtención del resultado.

2.3. Quimioluminiscencia

Los métodos basados en quimioluminiscencia tienen un procedimiento muy similar al de ELISA. A diferencia del anticuerpo de detección utilizado, éste se encuentra conjugado a una enzima generalmente fosfatasa alcalina que podrá actuar sobre un sustrato como el fosfato de adamantil dioxetano, con la capacidad de generar una señal quimioluminiscente, la cual será proporcional a la concentración de IgE. Los métodos basados en quimioluminiscencia tienen mejor sensibilidad que los métodos basados en absorbancia¹⁰ (Figura 5).

2.4. Fluoro-enzimo-inmuno ensayo (FEIA)

Al igual que los métodos mencionados anteriormente, el fundamento del FEIA consiste en la formación de los complejos antígeno anticuerpo; sin embargo, el anticuerpo de detección en este método se encuentra acoplado a una enzima con capacidad de actuar sobre sustratos que generen fluorescencia con la reacción. Una de las enzimas utilizadas con mayor frecuencia es la β -galactosidasa, que actúa sobre el metilumbeliferil- β -D-galactósido para que éste genere fluorescencia. De manera similar a los métodos previamente descritos, la fluorescencia será proporcional a la cantidad de IgE presente en la muestra del paciente¹¹ (Figuras 5 y 6).

2.5. Inmunoblot

Esta técnica es semejante a las anteriores, con las diferencias puntuales en el tipo de soporte donde se absorben los alérgenos o antígeno de captura, y el sustrato utilizado en el revelado de las reacciones.

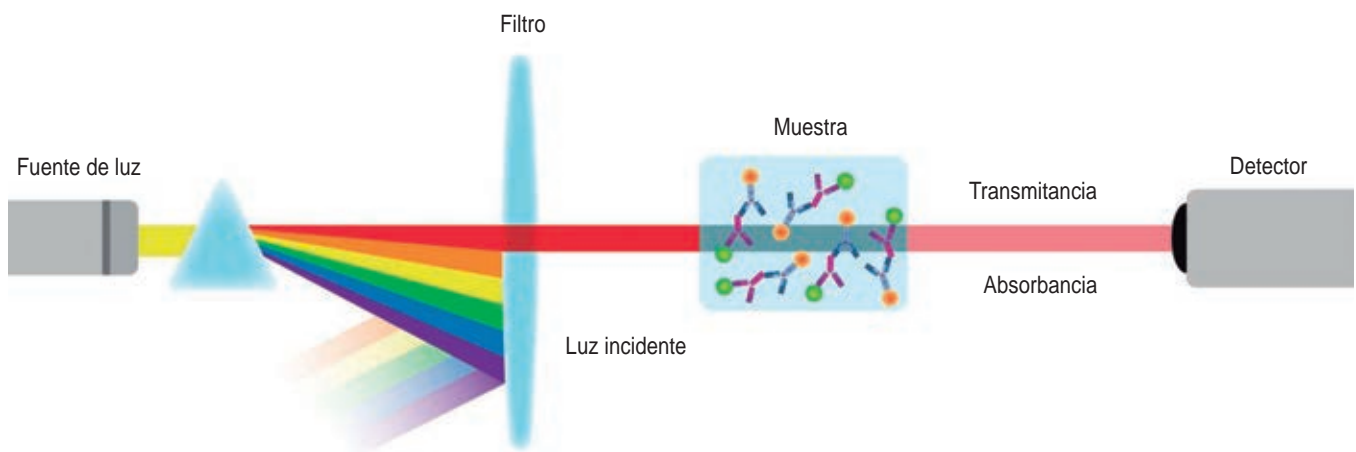


Figura 3: Característica de la lectura por espectrofotometría. El cambio en la coloración de la solución es producto de la reacción enzimática con el sustrato y secundario a la reacción Ag-Ab. La variación colorimétrica se detecta a través de la lectura de la absorbancia de la muestra.

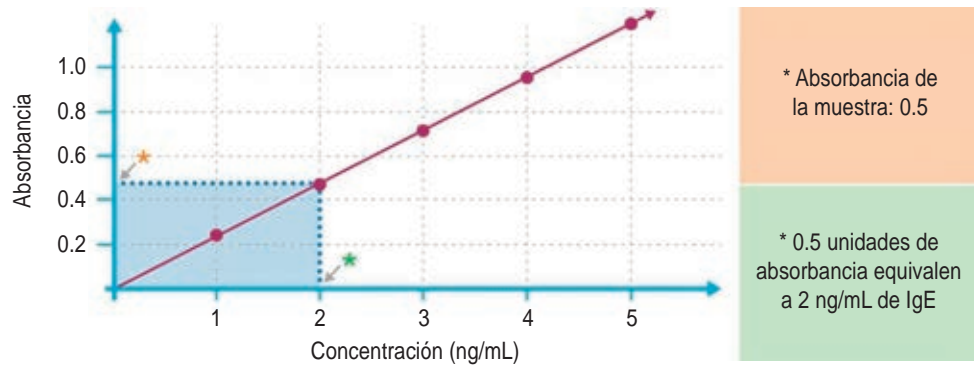


Figura 4: Gráfica de absorbanza y concentración de proteína en la metodología de ELISA. En cualquier método de ELISA cuantitativo y ante un control positivo, los valores de la absorbancia indican la concentración de la proteína que se pretende identificar, en este caso IgE total o específica.

Los inmunoblots utilizan como soporte membranas poliméricas, los anticuerpos de detección se encuentran conjugados a fosfatasa alcalina y el sustrato que por lo general se utiliza es el nitro azul de tetrazolio 5-bromo-4-cloro-3'-indolfosfato, los cuales al reaccionar forman precipitados coloreados sobre la membrana. En este método la intensidad de la marca de reacción será proporcional a la concentración de anticuerpos IgE.¹¹⁻¹³

2.6. Inmunoensayo en chip

En esta metodología los alérgenos son inmovilizados en el chip permitiendo que reaccionen con la IgE del paciente. Al usar este método algunas plataformas comerciales utilizan la técnica de fluorescencia, mientras que otras prefieren técnicas colorimétricas para realizar la medición en el chip.¹⁴

2.7. Determinación de IgE específica en las metodologías descritas

Para la determinación de ζ IgE, en las técnicas anteriormente mencionadas, el alérgeno o componente alérgico deberá ser adsorbido en el soporte al realizar la determinación. Los anticuerpos del paciente presentes en el suero deberán reaccionar en primera instancia y de manera específica con su antígeno (alérgeno); finalmente, para determinar la concentración de ζ IgE se seguirán las mismas rutas metodológicas descritas con anterioridad para la IgE total.⁸⁻¹⁴

3. ALERGENOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

La importancia de la determinación de la especificidad de la IgE en la clínica depende de una adecuada interacción Ag-Ab, en el que el antígeno corresponde al alérgeno que se pretende asociar a la sintomatología alérgica. En este sentido, el uso y desarrollo de la tecnología enfocada en la extracción y purificación de los alérgenos marcó la primera etapa en el desarrollo de las técnicas de determinación de ζ IgE. Posteriormente, el desarrollo de la biología molecular y la biotecnología permitieron controlar de una manera muy puntual la expresión y pureza de ciertas proteínas, avanzando al uso de alérgenos recombinantes en las metodologías señaladas con anterioridad y marcando el inicio del diagnóstico molecular de la alergia¹⁵ (Figuras 2 y 7).

3.1. Extractos alergénicos

Los **extractos alergénicos** son resultado del proceso de extracción con solventes de las **fuentes alergénicas naturales**. Los procesos a los que las fuentes primarias de alergen son sometidas permiten obtener una **mezcla de** distintos **componentes** tanto **alergénicos como no alergénicos**, lo que representa una limitante en cuanto a la precisión del diagnóstico y su verdadero impacto clínico.

3.2. Alergenos nativos

Los **alergenios nativos** son **alergenios puros**. La importancia de los extractos alergénicos en el desarrollo del diagnóstico molecular de la alergia radica en que estas técnicas aparentemente rudimentarias permitieron aislar y purificar alergenios particulares, lo que hoy conocemos como alergenios nativos; identificar los epítopes inmunogénicos de esos alergenios a través de la demostración de su alergeniosidad, es decir, demostrando su unión con anticuerpos del isotipo IgE provenientes de pacientes alérgicos, y facilitando su caracterización molecular, que incluye la secuenciación proteica. Sus cambios postraduccionales (glicosilación), la identidad, integridad y pureza es lo que dio pie a su clonación, expresión y purificación biotecnológica.^{15,16}

3.3. Alergenios recombinantes

Los **alergenios recombinantes** son **alergenios puros** que expresan los epítopes inmunogénicos a los que se les ha asociado cierta importancia clínica. Son obtenidos al insertar el ADN codificante (en bacterias o células eucariotas) para determinados componentes proteicos o componentes alergénicos presentes en los alergenios nativos. Este proceso biotecnológico permite la producción de grandes cantidades de estos alergenios, mismos que pueden ser utilizados en las técnicas diagnósticas mencionadas. Este método de obtención garantiza la especificidad y precisión del resultado, ya que elimina la pre-

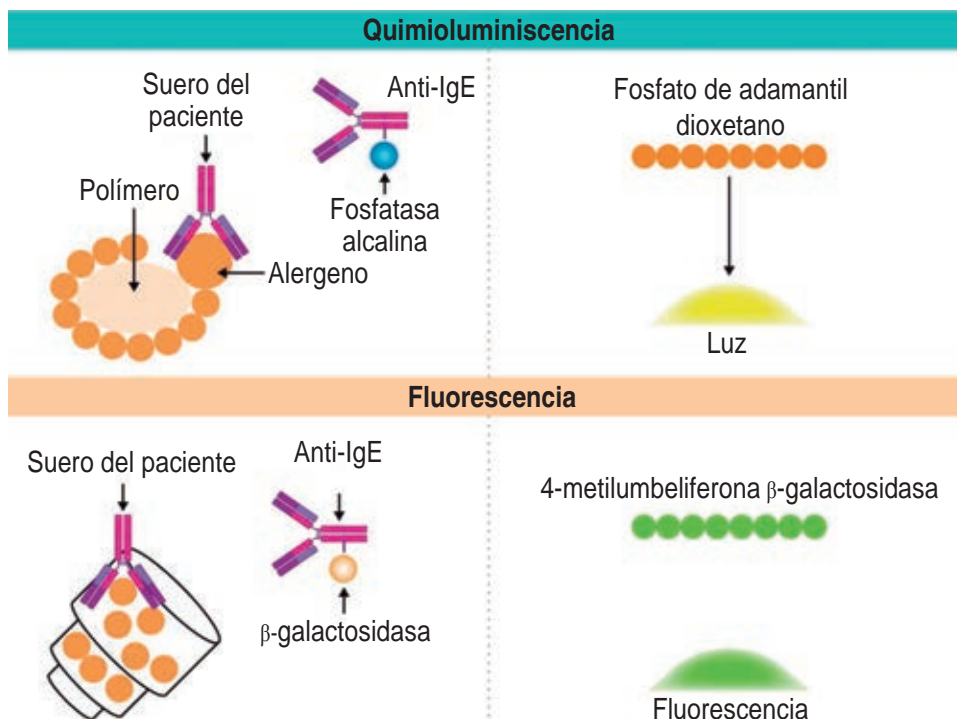


Figura 5:

Fundamentos de las técnicas de quimioluminiscencia y fluorescencia. En ambas técnicas la reacción Ag-Ab permite la identificación de la IgE total o específica, en el caso de la quimioluminiscencia la reacción química se detecta con luz, en el segundo caso por fluorescencia.

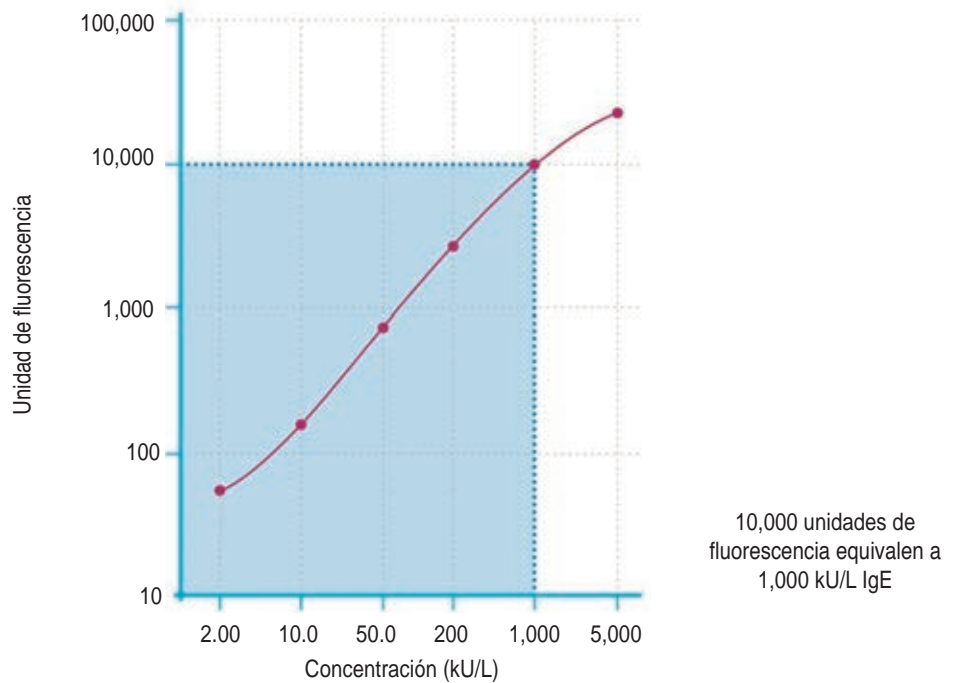


Figura 6:

Gráfico de fluorescencia y concentración de proteína en la metodología FEIA. En este método la reacción Ag-Ab es identificada a través de fluorescencia. Los valores en unidades de fluorescencia en presencia de un control positivo permiten identificar la concentración de IgE total o específica en el inmunoensayo.

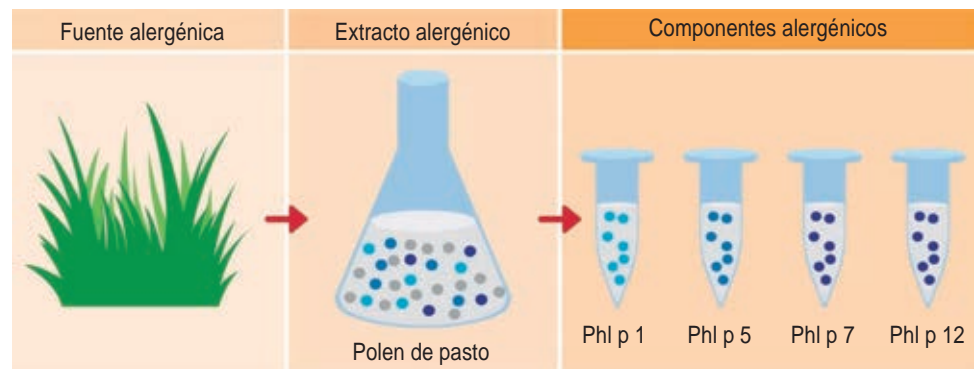


Figura 7: Alérgenos utilizados en el diagnóstico por laboratorio. Se muestran las fuentes alergénicas de las que se obtienen los extractos alergénicos y de ellos la purificación de los componentes alergénicos, en esta figura se utilizó como ejemplo el pasto común (*Phleum pratense*) y algunos de sus alérgenos (Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 y Phl p 12). La secuenciación de los extractos alergénicos y sus componentes permitió la clonación y expresión controlada de los últimos por biotecnología, denominándose antígenos recombinantes.

sencia de los contaminantes contenidos en las preparaciones de extractos alergénicos y garantiza la interacción de la IgE con epítopes específicos de relevancia clínica.

El uso de alérgenos recombinantes ha permitido mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico y hoy día el uso de plataformas de detección múltiple hace posible discernir entre reacciones cruzadas contra distintos alérgenos, de aquí la importancia de las combinaciones de alérgenos recombinantes elegidas en la determinación, ya que permiten mayor precisión en la interpretación clínica.¹⁷

4. NOMENCLATURA DE LOS ALÉRGENOS

Como hemos mencionado con anterioridad los avances en la biología molecular, en la biotecnología, en los métodos de análisis del genoma y secuenciación proteica han

revolucionado el enfoque del diagnóstico de alergia los últimos 30 años. A partir de los años 80 se ha trabajado intensamente para reflejar la estructura alergénica en su nomenclatura, de tal manera que permita identificar desde el nombre similitudes o diferencias entre alérgenos e inferir posibles reactividades cruzadas.

4.1. Limitantes en la nomenclatura de los alérgenos

A pesar de que existen acuerdos en el establecimiento de la nomenclatura de los alérgenos, también hay limitantes en su aplicación, ya que con el avance en la caracterización proteica han salido a la luz, tal es el caso de las siguientes estructuras alergénicas:

1. **Alérgenos diméricos unidos covalentemente.** Se trata de alérgenos que se presentan como heterodímeros codificados por genes diferentes, un ejemplo son las secretoglobinas (SCGB), que poseen una alfa-hélice y una estructura dimérica o los alérgenos mayores Fel d1 y Ory c3, que son heterodímeros unidos por tres puentes disulfuro. Fel d1 también puede formar tetrámeros compuestos por dos heterodímeros, provenientes de genes independientes cada uno, por lo que el sistema de nomenclatura actual no permite identificar estas características estructurales asociadas directamente con su alergenicidad. Además, Fel d1 es denominado Fel d1.0101 cuando se refiere al dímero compuesto por dos cadenas diferentes de dos genes separados, lo que resulta inconsistente. Recientemente se ha renombrado a las proteínas de Fel d1 como Fel d1.A.0101 para la cadena 1 y Fel d1.B.0101 para la cadena 2, estos cambios permiten dar un poco de luz sobre la importancia de la estructura y su impacto en la alergenicidad.¹⁸⁻²⁰
2. **Epítopes sacarídicos.** También conocidos como determinantes carbohidratos de reacción cruzada (CCDs). Son epítopes carbohidrato que contienen α -1,3-fucosa y/o β 1,2 xilosa expresados en glicoproteínas de plantas e insectos y que son responsables de la reacción cruzada por IgE entre las diferentes fuentes alergénicas. Aunque existe un consenso general en el que los anticuerpos contra las estructuras sacarídicas no son clínicamente relevantes, hoy en día se conoce que la Galactosa- α -1,3-galactosa (α -gal) y los Galacto-oligosacáridos (GOS) están asociados con alergia a alimentos y anafilaxis, el primero presente en la carne roja y el segundo en fórmulas lácteas.^{19,20}

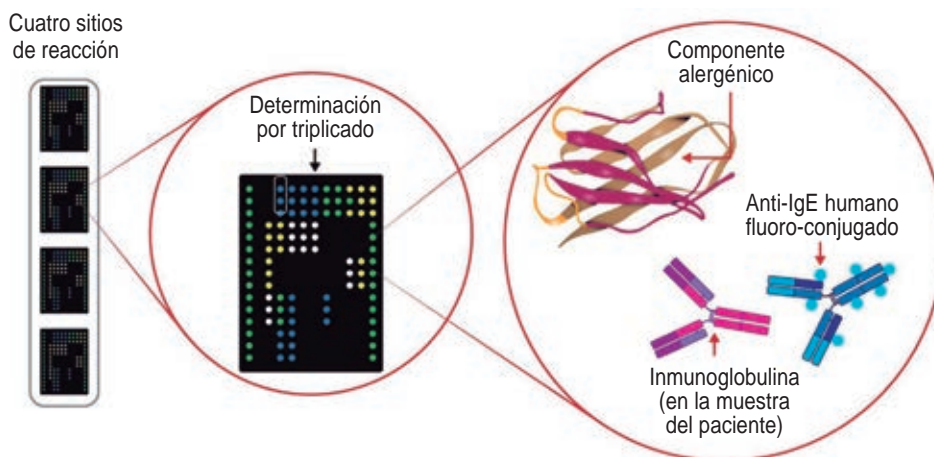


Figura 8: Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC). ISAC es una plataforma de detección múltiple basada en la reacción Ag-Ab que se demuestra por fluorescencia. Las determinaciones se realizan en un chip y permiten la identificación múltiple de diversos alérgenos.

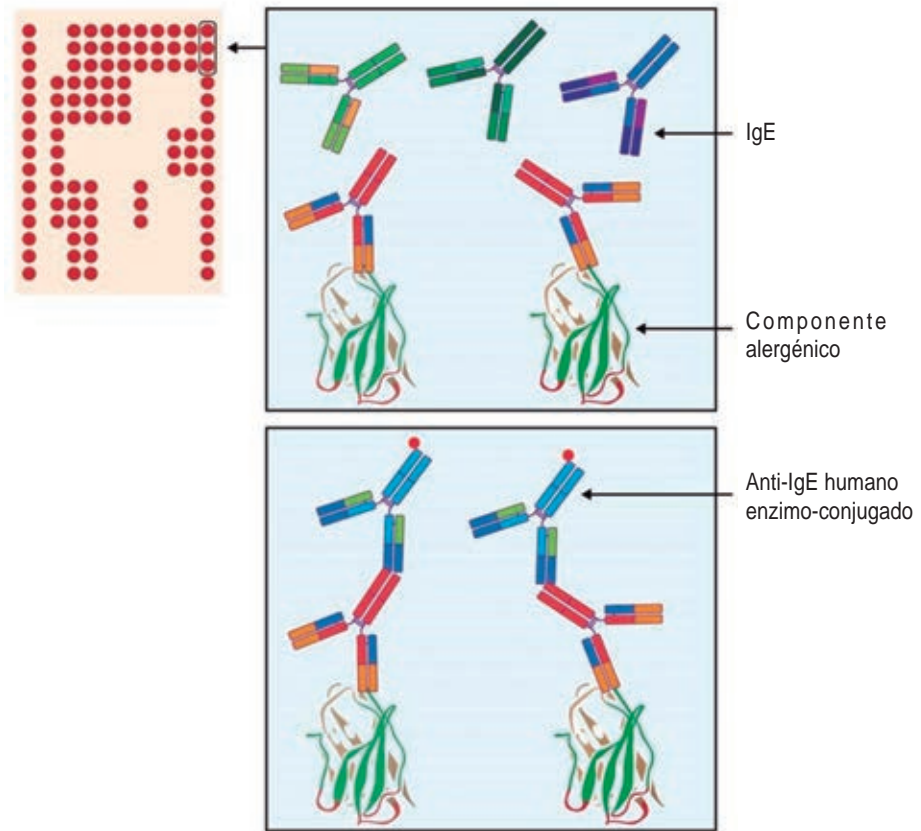


Figura 9:

Allergy Explorer (ALEX). ALEX es una plataforma de detección múltiple basada en la reacción Ag-Ab que se demuestra con un cambio en la coloración de la muestra inducida por la reacción enzima-sustrato (ELISA) posterior a la interacción de la IgE con su alérgeno.

3. **Numeración de los alérgenos.** Como hemos mencionado, la numeración en el nombre de los alérgenos corresponde al orden en que fueron descubiertos y aunque se ha reconocido la importancia de la conservación de las secuencias y estructuras entre especies relacionadas (ver sección de nomenclatura en isoformas y variantes) y debido a la gran cantidad de publicaciones que actualmente existen que no consideraron estos puntos (ej. Fel d2 y Can f3), se ha determinado no cambiar la nomenclatura de esos alérgenos para evitar mayores confusiones.¹⁸⁻²⁰
4. **Actualización en el registro de alérgenos.** Por otra parte, también se ha reconocido que existe un sobregistro de alérgenos a partir de secuencias genómicas parciales, tal es el caso de la enolasa Sal s2 y la aldolasa Sal s3 de salmón, que fueron publicadas sin demostrar su reactividad alérgica real contra IgE, en este punto se ha sugerido que para futuros registros se debe tener evidencia de alergenidad con IgE obtenida de pacientes alérgicos o comparar la proteína recombinante versus la nativa para identificar si las isoformas y/o variantes descritas tienen la misma potencia alérgica.¹⁸⁻²⁰

5. PLATAFORMAS COMERCIALES

Dentro de las plataformas comerciales para la detección de IgE específica se encuentran las denominadas “singleplex” o de plataforma sencilla y las plataformas “multiplex”, de plataforma múltiple o de microarreglos. Las plataformas sencillas permiten la identificación de la especificidad de la IgE hacia un alérgeno o componente alergénico por cada reacción de detección realizada. Por otra parte, las plataformas múltiples permiten a

El uso de estas plataformas en México se encuentra restringido por regulación de la autoridad sanitaria. Pero algunos laboratorios comerciales pueden procesarlas enviándolas a laboratorios de referencia en cumplimiento de la (NOM-007-SSA3-2011 para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos).

través de un único ensayo determinar la concentración de IgE específica para distintos alérgenos de un panel determinado.²¹

Se destaca con una bandera las plataformas que se encuentran en nuestro país o cuyos resultados pueden ser subrogados a otros laboratorios internacionales autorizados en México.

5.1. Plataformas comerciales de análisis sencillo

Dentro de las plataformas comerciales mayormente extendidas para la determinación de IgE específica se encuentran:

1. **Phadia ImmunoCAP (ThermoFischer Scientific).** Fue la primera plataforma automatizada en utilizar como principio de funcionamiento el FEIA, demostrando alta concordancia con el RAST en sus resultados.²² Phadia permite utilizar componentes alérgenos nativos y recombinantes, los cuales se agrupan dentro de la línea ImmunoCAP como polen de pastos, de malezas, de árboles, microorganismos, proteínas de animales, ácaros, entre otros. El equipo Phadia 250 es uno de los más utilizados en los laboratorios clínicos y tiene una capacidad de procesamiento de 60 pruebas por hora.²³
2. **Hytec 288 (Hycor Biomedical).** Ésta es una plataforma de detección de IgE basada en ELISA. Aunque este equipo nunca se ha comercializado en nuestro país, vale la pena mencionarlo debido a que fue una de las primeras plataformas automatizadas en la detección de IgE. Su introducción en el mercado se debió a que demostró una excelente concordancia con el sistema Phadia, cumpliendo los requerimientos analíticos para su uso clínico.^{24,25}
3. **Immulite (Siemens).** Ésta es una plataforma de detección de IgE que tiene como fundamento la quimioluminiscencia.²⁶ Ofrece un panel de 26 componentes alérgenos recombinantes. Immulite 2000 es uno de los equipos más comercializados, con capacidad de procesar hasta 200 resultados por hora, con una sensibilidad de hasta 0.1 kU/L.²⁷

En México se cuenta con equipos para procesamiento y análisis con esta técnica.

En México se cuenta con equipos para procesamiento y análisis con esta técnica.

Es importante mencionar que existen otras plataformas para determinación sencilla basadas en quimioluminiscencia como el Advia Centaur (Siemens),²⁸ esta plataforma sí fue comercializada en México; sin embargo, su uso cada vez se ha ido restringiendo más debido a una sustitución paulatina por Immulite. Otro punto que ha contribuido a la sustitución de esta plataforma ha sido que algunos autores han reportado menor desempeño con baja concordancia entre resultados y menor sensibilidad y especificidad para Advia comparada con Immulite.^{29,30}

5.2. Comparativa entre plataformas de análisis sencillo

A la fecha existen numerosos estudios que comparan la determinación de s IgE entre las plataformas ImmunoCAP e Immulite; en todos los casos se ha reportado una buena



Figura 10: Euroline. Es una plataforma de detección múltiple basada en la reacción Ag-Ab que se demuestra por inmunoblot. Las determinaciones se realizan en una membrana de nitrocelulosa y los resultados son leídos con un escáner, lo que permite la identificación de múltiples alérgenos.

correlación y concordancia entre resultados para los distintos alérgenos.^{31,32} Como se mencionó con anterioridad, Hytec 288 pudo acceder al mercado como plataforma de detección única debido a la alta concordancia en la determinación de IgE con ImmunoCAP,^{24,25} esta concordancia hizo que se incluyera en las recomendaciones de la WAO como parte de los equipos de determinación de IgE de uso clínico confiable.³³

5.3. Plataformas comerciales de análisis múltiple

Actualmente las plataformas multiplex para identificación de IgE específica más conocidas son *Immuno Solid-phase Allergen Chip* (ISAC) y *Allergy Explorer* (ALEX).

En México no se cuenta con equipos para procesamiento y análisis con esta técnica; sin embargo, las muestras pueden ser enviadas a laboratorios de referencia.

En México se cuenta con equipos para procesamiento y análisis con esta técnica.

En México se cuenta con equipos para procesamiento y análisis con esta técnica.

1. **ISAC.** Es fabricada por Phadia y comercializada por *Thermo Fischer Scientific*, fue la primera plataforma multiplex desarrollada y autorizada para la identificación de IgE.³⁴ Esta plataforma está basada en la metodología de FEIA en chip. El sistema ISAC utiliza unidades estandarizadas ISAC (ISU-E) en un rango de 0.3 a 100 ISU-E equivalentes a 0.3-100 kUa/L; clasifica la concentración de sIgE en cuatro grupos: indetectable < 0.3 ISU-E (< 0.3 kUA/L), bajo 0.3-0.9 ISU-E, moderado/alto 1-14.9 ISU-E (≥ 13 a < 153 kUA/L) y muy alto > 15 ISU-E (≥ 153 kUA/L) (Figura 8).^{34,35} Actualmente se encuentra vigente la versión ISAC-E112i, tiene capacidad de identificar de forma simultánea 112 componentes alérgicos de 46 distintas fuentes de alérgenos a partir de 30 µl de suero/plasma del paciente en un tiempo aproximado de cuatro horas.³⁵
2. **ALEX.** Es una plataforma comercializada por *Macroarray Diagnostics*. Esta plataforma fue la primera metodología basada en ELISA para la determinación simultánea de un gran número de sIgE hacia extractos alérgicos, componentes alérgicos y de I_T IgE. Actualmente se encuentra disponible la versión 2.0 que analiza I_S IgE de 120 extractos y 180 alérgenos de forma simultánea con 1 mL de suero del paciente, además de la IgE total. Además, puede bloquear la determinación de I_S IgE clínicamente irrelevantes dirigidos contra CCDs. La plataforma tiene formatos de procesamiento manuales y automatizados, con capacidad de analizar hasta 50 pacientes en un tiempo aproximado de cuatro horas.³⁶ ALEX contiene paneles prediseñados por grupo de síntomas o grupo de alérgenos como polen de pastos, alérgenos de caspa y epitelio de animales, ácaros y cucarachas, mohos y levaduras, entre otros. Los resultados de las determinaciones se presentan con un resumen gráfico, el nombre del alérgeno, el componente o extracto alérgeno específico, la función biológica y la concentración de la I_S IgE descrita en kUA/L. El reporte final se acompaña de hallazgos de posible sensibilización cruzada y recomendaciones para la interpretación y acompañamiento médico para el médico tratante. De manera similar a la plataforma previa, ALEX utiliza una clasificación conforme a la concentración de I_S IgE obtenida: Negativo o incierto (< 0.3 kUA/L), baja (0.3 a 1 kUA/L), moderada (1 a 5 kUA/L), alta (5 a 15 kUA/L) y muy alta (> 15 kUA/L)³⁶ (Figura 9).
3. **Euroline (EUROIMMUN AG).** Es una plataforma comercializada por Perkin Elmer basada en la técnica de inmunoblot.³⁷ Esta plataforma tiene como fase sólida membranas en forma de tiras con componentes alérgicos adsorbidos organizados por secciones prediseñadas: inhalatorio, alimenticio, entre otros. Euroline ofrece paneles alternativos por sensibilizaciones reportadas en países específicos o personalizadas y cuenta con la posibilidad metodológica de reducir los posibles falsos positivos a causa de reacciones cruzadas por residuos polisacáridicos³⁷ (Figura 10).
Una plataforma similar, PROTIA Allergy-Q comercializada por Omnia Health, utiliza el inmunoblot para la detección de I_S IgE. PROTIA detecta más de 60 alérgenos por tira, ofreciendo un total de detección de 134 alérgenos diferentes, que la

haría la plataforma más robusta con la tecnología por blot.³⁸ Ninguna de las dos plataformas mencionadas se encuentra disponible en México y PROTIA se encuentra sólo en países asiáticos, principalmente en Corea.

5.4. Comparativa entre plataformas de análisis múltiple

En cuanto a la sensibilidad y especificidad entre las plataformas ISAC y ALEX, los estudios disponibles han demostrado que ambas tecnologías son muy similares y con resultados concordantes ($\kappa = 0.795$) de hasta 94.3% tanto para resultados positivos como para negativos.³⁹ En esos estudios se muestra una mejor correlación de ciertos alérgenos (LTP, profilina y PR-10) para ISAC, aunque ALEX puede eliminar mejor la señal cruzada a través de su sistema de bloqueo de CCDs. Lo anterior sugiere que ISAC tiene mejor desempeño para algunos alérgenos, pero ALEX incluye mayor número de alérgenos disponibles para expandir la detección molecular.³⁹ En el caso de Euroline, no existen a la fecha estudios comparativos con las plataformas ISAC y ALEX, la dificultad técnica en realizar estos estudios relacionada a su metodología y menor difusión comercial podría explicar la carencia de los mismos.

6. CARACTERÍSTICAS A CONSIDERAR AL ELEGIR UNA PLATAFORMA ÚNICA O MÚLTIPLE.

1. **Costo:** considerar el precio de la prueba que se pretenda solicitar, valorando si el costo unitario es mejor que el múltiple o viceversa.
2. **Identificación adecuada de los componentes alérgicos:** conforme a la historia clínica del paciente y con la finalidad de conocer adecuadamente el perfil de sensibilización del mismo.
3. **Tipo de paciente:** considerar edad, antecedentes de anafilaxia con resultados no concluyentes a las pruebas tradicionales complementarias, pacientes con resultados múltiples positivos a la prueba cutánea etcétera.

→ Importancia de la IgE total en las plataformas de análisis múltiple

En todos los casos de determinaciones de IgE específica se debe realizar la solicitud de IgE total; el índice $sIgE_T/IgE$ se ha considerado un biomarcador útil en el monitoreo clínico de la eficacia de la inmunoterapia con alérgeno.^{40,41}

7. OTROS MÉTODOS DE DETECCIÓN MULTIPLEX DE IGE ESPECÍFICA

1. Allergen micro-Bead Array (ABA)

Es una técnica que utiliza la metodología de fluorescencia mediante la detección múltiple de microesferas por de citometría de flujo (*Cytometric Bead Arrays*, CBA). La diferencia con las técnicas mencionadas previamente es que el alérgeno se une covalentemente a microesferas que pueden ser identificadas en una solución. La determinación de la IgE se logra una vez que ha reaccionado con su alérgeno en la solución y un segundo anticuerpo policlonal conjugado a un fluorocromo reconoce a la IgE específica o utiliza microesferas acopladas directamente al fluorocromo. En ambos casos la fluorescencia será identificada a través de la intensidad media de fluorescencia (MFI), que en presencia de un valor conocido calcula la concentración de IgE. Esta técnica también se utiliza para reconocer anticuerpos de otros isotipos que tengan la capacidad de reaccionar con el alérgeno. A la fecha no hay plataformas comerciales que usen la metodología descrita, sólo algunos kits de microesferas que pueden acoplarse con los alérgenos (extractos o recombinantes), por lo que su uso actual se encuentra limitado a investigación.³³

CONCLUSIONES

Al tomar la decisión médica de utilizar el diagnóstico molecular en enfermedades alérgicas se deben considerar las siguientes variables: sensibilidad y especificidad de la técnica; el tipo de alérgeno utilizado en la misma (alérgenos nativos versus alérgenos recombinantes); y por último, la plataforma (análisis sencillo o análisis múltiple). Es importante recordar que la sensibilidad y especificidad de la técnica varían conforme a la metodología utilizada y que ésta puede verse modificada cuando las determinaciones se realizan de forma manual, ya que al ser operador-dependiente puede generar errores en el proceso. Esta variable se elimina en las determinaciones automatizadas tanto de plataformas únicas o múltiples que permitieron el desarrollo del diagnóstico molecular.

También debe considerarse el tipo de alérgenos utilizados en la plataforma, ya que deben ser alérgenos en los que se haya demostrado su relevancia clínica; y en el mismo sentido, saber si la tecnología que se pretende utilizar es capaz de identificar los CCDs para eliminar la posibilidad de reacciones cruzadas por determinantes sacarídicos compartidos. En el caso de la elección de la plataforma análisis sencillo o análisis múltiple deberá ser consecuencia de un análisis profundo de las características clínicas del paciente, del número de determinaciones que se requieran y por supuesto, de la accesibilidad económica de las mismas.

Conocer cada una de las ventajas y limitaciones de las diferentes técnicas y plataformas utilizadas en el diagnóstico molecular de alergia es primordial para acceder a la medicina de precisión a la que nos acercan estas tecnologías. En este contexto, el diagnóstico molecular de alergia disminuye los errores diagnósticos e impacta en el tratamiento al utilizar los resultados de las determinaciones de IgE específica como biomarcadores de elección en inmunoterapia desensibilizante o en recomendaciones médicas específicas como dietas de restricción, entre otras.

Por último, a pesar de la amplia información que pueden ofrecer las determinaciones celulares, sus costos, infraestructura, personal altamente especializado, la falta de automatización en algunas partes del proceso, y sobre todo la falta de evidencia en su aplicabilidad clínica, no pueden considerarse por el momento como parte del diagnóstico rutinario de alergia. Tal vez en los próximos años tengamos la suerte de ser testigos de una etapa más en el desarrollo del diagnóstico molecular de alergia y podamos hacer uso de estas tecnologías en nuestra práctica cotidiana.

REFERENCIAS

1. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Gattlinger P, van Hage M, Flicker S, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol.* 2018;138:195-256. doi: 10.1016/bs.ai.2018.03.002.
2. 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.
3. Platts-Mills TAE. Dr. Kimishige Ishizaka: 1926-2018: the discovery of IgE and the revolution in the study of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):2-7. doi: 10.1016/j.anai.2018.09.464.
4. Seagroatt V, Anderson SG. The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E. *J Biol Stand.* 1981;9(4):431-437.
5. Salazar A, Velázquez-Soto H, Ayala-Balboa J, Jiménez-Martínez MC, Salazar A, et al. Allergen-based diagnostic: novel and old methodologies with new approaches. *Allergen.* 2017;77. Available in: <https://www.intechopen.com/chapters/55713>
6. Seyed Mojtaba Moosavi and Sussan Ghassabian (February 9th 2018). Linearity of calibration curves for analytical methods: a review of criteria for assessment of method reliability, Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches, Mark T. Stauffer, IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.72932. Available in: <https://www.intechopen.com/chapters/58596>
7. Wittig HG, Blaiss MS. How helpful is the radioallergosorbent test in the diagnosis of allergic disease? *South Med J.* 1982;75(7):820-823. doi: 10.1097/00007611-198207000-00014.
8. Barocci F, DE Amici M, Marseglia GL. Molecular evolution in food allergy diagnosis. *Minerva Pediatr.* 2016;68(5):374-381.

9. Bayne NK, Mathews KP. Determination of total IgE by ELISA in tubes and plates compared with PRIST. *Clin Biochem.* 1982;15(3):167-169.
10. Malet Casajuana A, Merola Martínez E, Amat Par P, Bescós Orós M, Lluch Pérez M, et al. Estudio de la especificidad y sensibilidad de la determinación de la IgE mediante quimioluminiscencia (CLA allergy test) [Sensitivity and specificity of the determination of IgE using chemiluminescence (CLA allergy test)]. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1992;20(1):17-19.
11. Strachan R, Wood J, Hirschmann R. Synthesis and properties of 4-Methyl -2-oxo-1,2-benzopyran-7-yl β -D-galactoside Galactoside of 4-methylumbelliferone. *Journal of Organic Chemistry.* 1962;27:1074-1075.
12. Taketa K, Ichikawa E, Hanada T. A tetrazolium method for staining peroxidase labels in blotting assays. *J Immunol Methods.* 1986;95(1):71-77. doi: 10.1016/0022-1759(86)90319-4.
13. Dewair M, Baur X, Ziegler K. Use of immunoblot technique for detection of human IgE and IgG antibodies to individual silk proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76(4):537-542. doi: 10.1016/0091-6749(85)90772-9.
14. Santosa A, Andiappan AK, Rotzschke O, Wong HC, Chang A, Bigliardi-Qi M, et al. Evaluation of the applicability of the Immuno-solid-phase allergen chip (ISAC) assay in atopic patients in Singapore. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:9. doi: 10.1186/s13601-015-0053-z.
15. Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, Arefieva A, Voloshin S, Ivashkina O, Reznikov Y, et al. Allergen extracts and recombinant proteins: comparison of efficiency of in vitro allergy diagnostics using multiplex assay on a biological microchip. Allergy, asthma, and clinical immunology: *official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;12:9. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0117-1>
16. Lockey RF. The importance of knowing how allergen extracts are manufactured. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:2-3.
17. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Gattinger P, van Hage M, Flicker S, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol.* 2018;138:195-256. doi: 10.1016/bs.ai.2018.03.002.
18. Pomés A, Davies JM, Gadermaier G, Hilger C, Holzhauser T, Lidholm J, et al. WHO/IUIS allergen nomenclature: providing a common language. *Mol Immunol.* 2018;100:3-13. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.003.
19. Chan SK, Pomés A, Hilger C, Davies JM, Mueller G, Kuehn A, et al. Keeping allergen names clear and defined. *Front Immunol.* 2019;10:2600. doi: 10.3389/fimmu.2019.02600.
20. WHO/IUIS. (s. f.). WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. [Recuperado 8 de noviembre de 2021] Available in: <http://www.allergen.org/index.php>
21. Ahlgrim C, Gutermuth J, Onell A, Borres MP, Schaffner I, Darsow U, Pfab F, et al. Comparison of molecular multiplex and singleplex analysis of IgE to grass pollen allergens in untreated german grass pollen-allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(3):190-195.
22. Kelso JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW. Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy.* 1991;67(5):511-514.
23. Thermofisher Scientific. (n.d.). Allergy and Autoimmune Disease Diagnostics. [Retrieved October 29, 2021]. Available in: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/en/our-solutions.html>
24. Kontis KJ, Chen A, Wang J, Nayak N, Li TM. Performance of a fully automated in vitro allergy testing system. *Allergologia et immunopathologia.* 1997;25(2):63-66.
25. Nolte H, DuBuske LM. Performance characteristics of a new automated enzyme immunoassay for the measurement of allergen-specific IgE: summary of the probability outcomes comparing results of allergen skin testing to results obtained with the HYTEC system and CAP system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(1):27-34.
26. Li TM, Chuang T, Tse S, Hovanec-Burns D, El Shami AS. Development and validation of a third generation allergen-specific IgE assay on the continuous random access IMMULITE® 2000 analyzer. *Ann of Clin Lab Sci.* 2004;34(1):67-74.
27. Siemens. (n.d.). IMMULITE 2000 XPI Immunoassay System. Siemens-healthineers. Retrieved October 29, 2021. Available in: <https://www.siemens-healthineers.com/cl/immunoassay/systems/immulite-2000-xpi-immunoassay-system>
28. Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A, et al. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem.* 2004;37(10):882-892. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.06.010.
29. Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm EM, Griesbacher A, et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One.* 2011;6(6):e20842. doi: 10.1371/journal.pone.0020842.
30. Ricci G, Capelli M, Miniero R, Menna G, Zannarini L, Dillon P, et al. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP® and ADVIA Centaur®, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy.* 2003;58(1):38-45.
31. Park KH, Lee J, Sim DW, Lee SC. Comparison of singleplex specific IgE detection immunoassays: immunocap phadia 250 and immulite 2000 3gAllergy. *Ann Lab Med.* 2018;38(1):23-31. doi: 10.3343/alm.2018.38.1.23.
32. Yang J, Lee H, Choi AR, Park KH, Ryu JH, Oh EJ. Comparison of allergen-specific IgE levels between Immulite 2000 and ImmunoCAP systems against six inhalant allergens and ten food allergens. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(7-8):606-612. doi: 10.1080/00365513.2018.1528506.

33. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. Erratum to “IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper” [World Allergy Organ J 13/2 (2020) 100080]. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100557. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100557. Erratum for: *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100080.
34. King EM, Vailes LD, Tsay A, Satinover SM, Chapman MD. Simultaneous detection of total and allergen-specific IgE by using purified allergens in a fluorescent multiplex array. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1126-1131. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.043.
35. ThermoFisher Scientific. (n.d.-b). ImmunoCAP™ ISACTM Test. [Retrieved October 29, 2021]. Available in: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/en/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-multiplex.html>
36. Macroarray Diagnostics: MADx. (n.d.). ALEX. [Retrieved October 29, 2021], Available in: <https://www.macroarraydx.com/products/alex>
37. Perkin Elmer. (n.d.). Immunoblot. EUROIMMUN AG. [Retrieved October 29, 2021], Available in: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/immunoblot/>
38. Omnia Health. (s. f.). Proteometech Inc. | Medical Manufacturer Directory. [Retrieved November 9, 2021]. Available in: <https://www.omnia-health.com/exhibitor/proteometech-inc>
39. Scala E, Caprini E, Abeni D, Meneguzzi G, Buzzulini F, Cecchi L, Villalta D, Asero R. A qualitative and quantitative comparison of IgE antibody profiles with two multiplex platforms for component-resolved diagnostics in allergic patients. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(12):1603-1612. doi: 10.1111/cea.14016.
40. Shamji MH, Kappan JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2017;72(8):1156-1173. doi: 10.1111/all.13138.
41. Shamji MH, Kappan JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, Bohle B, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2017;72(8):1156-1173. doi: 10.1111/all.13138.



Capítulo 3

Alergia respiratoria Respiratory allergy

Mónica Rodríguez-González,* Gabriel Emmanuel Arce-Estrada, 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, Alejandro Jiménez-Chobillon, Alejandro Loredó-Mayer, Jorge A. Luna-Pech, Claudine Isela Nava-Ramírez, Elsy M. Navarrete-Rodríguez, Pedro Iván Navarro-González, 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 respiratoria, siendo los diagnósticos de rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica donde en mayor medida se ha establecido cuáles son los perfiles de sensibilización molecular pudiendo endo y fenotipificar a los pacientes con alergia respiratoria, así como establecer patrones moleculares con impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

INTRODUCCIÓN

Durante el abordaje del paciente con alergia respiratoria, la determinación del perfil de sensibilización es imprescindible. Las pruebas cutáneas siguen siendo la prueba que más se utiliza en México para demostrar la sensibilización alérgica (positiva o negativa) para alérgenos respiratorios. 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 como la cuantificación de la IgE específica, reconocimiento de alérgenos especie-específica, reconocimiento de panalérgenos, orientación hacia la selección de intervenciones terapéuticas. La inmunoterapia con alérgeno (ITA) representa una estrategia terapéutica y curativa en el escenario de alergia respiratoria. La orientación basada en moléculas representa una estrategia que ha demostrado ser costo-eficiente, mejorar la calidad de vida de los pacientes y ofrecer componentes de la ITA acordes al perfil de sensibilización.¹

* Autor correspondiente.

Citar como: Rodríguez-González M, et al. Capítulo 3. Alergia respiratoria. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (s1): s57-s90. <https://dx.doi.org/10.35366/108839>

1. ALERGIA RESPIRATORIA: ALERGENOS INTRADOMICILIARIOS

En México diferentes estudios de sensibilización en pacientes con enfermedades alérgicas han demostrado a los ácaros de polvo casero como los más prevalentes. Representan alergenicos ubicuos y la sintomatología generalmente es persistente con gravedad variable.

1.1. Fuente alérgica: ácaros

Descripción general

Los ácaros son arácnidos que como su nombre lo indica: son demasiado pequeños para que el cuerpo esté dividido. Aunque su longitud sea menor de 0.5 mm e invisible al ojo humano, en cada gramo de polvo pueden estar contenidos centenares y para los pacientes con alergia representan un desencadenante frecuente. En estudios epidemiológicos en nuestro país se ha demostrado que los ácaros de polvo casero (particularmente del género *Dermatophagoides*) son la principal fuente alérgica a la que los pacientes (tanto pediátricos como adultos) con alergia respiratoria están sensibilizados.²

Alergenos

Los alergenicos de los ácaros se dividen de acuerdo a grupos en el orden en que fueron descubiertos, en casi todos se ha dilucidado la función biológica. Además de ser inmunogénicos por sí mismos, algunos (como los del grupo 1) son enzimas capaces de activar a otros alergenicos presentes en la forma de zimógenos o proenzimas y que una vez activos pueden sumarse a la capacidad inmunogénica de los ácaros. Asimismo, por la actividad de proteasas, algunos alergenicos del ácaro generan daño directo del epitelio según la ruta de exposición (inhalada y cutánea las más frecuentes) (Tabla 1).





Alergenicidad

Los alergenicos del grupo 1 (como Der p 1/Der f 1) y grupo 2 (como Der p 2/Der f 2) se consideran los alergenicos mayores³ así como marcadores de sensibilización especie-específica, y se ha demostrado que los extractos alérgicos para prueba cutánea e inmunoterapia con alergeno (PC e ITA) tienen un alto contenido,⁴ por lo que son predictores también de buen pronóstico para el tratamiento. Los alergenicos del grupo 5, 7, 21 y 23 también son alergenicos clínicamente relevantes; sin embargo, no se ha demostrado que estén presentes en todos los extractos alérgicos utilizados para PC como para ITA, por lo que los pacientes sensibilizados a dichos alergenicos podrían estar tanto subdiagnosticados como subtratados. Recientemente la sensibilización a Der p 23 ha destacado en la relevancia clínica como un marcador de desarrollo, progresión o gravedad de asma alérgica.



Se ha considerado a Der p 1 como el sensibilizador inicial o primario en la dispersión molecular, es decir, en cohortes de pacientes se demostró cómo desde muy temprana edad se sensibilizan a dicha molécula alérgica, con el paso del tiempo se sensibilizan a otras de la misma fuente alérgica y de otras fuentes alérgicas. Por lo que se ha propuesto indicar ITA desde edades tempranas como una estrategia “preventiva” de la dispersión molecular y de la polisensibilización y polialergia.⁵

Además de los ácaros de polvo casero, hay alergenicos derivados de ácaros de almacenamiento (por ejemplo, del género *Blomia* y *Lepidoglyphus*) que además de también haber sido bien caracterizados,⁶ se consideran marcadores de sensibilización especie-específica, siempre que correlacionen con la clínica y con el contexto de exposición del paciente (sobre todo en climas tropicales). Por lo que se recomienda tomarlos en cuenta como parte del abordaje en zonas donde se ha demostrado que son geográficamente relevantes. Los alergenicos relevantes y disponibles en plataformas son Blo t 5/21 para *Blomia* y Lep d 2 para *Lepidoglyphus*.

Tabla 1: Descripción de alérgenos derivados de los ácaros de polvo.

Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Blo t 5	 <i>Blomia tropicalis</i> (ácaro de almacenamiento)	Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida (proteínas de unión a lípidos)	Alergia respiratoria Alergeno mayor	(r) ISAC ALEX	O96870
Blo t 10		Tropomiosina	Proteína de contracción muscular Presente en cutícula estriada en piel del ácaro	Panalergeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimentos Panalergeno presente en alimentos. Termoestable, parcialmente resistentes a la digestión	ALEX	A7XZ14
Blo t 21		Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida, homología con grupo 21 (probable unión hidrofóbica)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante	ALEX	A7IZE9
Der f 1	 <i>Dermatophagoides farinae</i> (ácaro de polvo casero)	Proteasa de cisteína similar a papaina	Activa a otros alérgenos (serina proteasas)	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria	ALEX (r) ISAC	Q58A71
Der f 2		Alergeno del ácaro grupo 1	Presente en partícula fecal donde mantiene alergenidad Glicoproteína termolábil	Marcador de riesgo y progresión de asma. Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro Mayor especificidad que solicitar sIgE al extracto alérgico Inmunoterapia con alérgeno eficaz		
Der p 1	 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (ácaro de polvo casero)	Alergeno del ácaro grupo 2	Molécula adaptadora para la unión de lípidos a receptor de reconocimiento de patógenos TLR4	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Termoestable, presente en partícula fecal Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro	(r) ISAC ALEX	Q00855
Der p 1		Proteasa de cisteína similar a papaina Alergeno del ácaro grupo 1	Activa a otros alérgenos (serina proteasas) Presente en partícula fecal, donde mantiene alergenidad Grupo 1 ácaros Activa a los receptores activados por proteasa. Inicia la cascada de activación proteolítica: activación de serina proteasas en componentes Der p 3, Der p 6 y Der p 9 Glicoproteína termolábil	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro 90-100% pacientes Alergenicidad alta Glicoproteína termolábil Inmunoterapia con alérgeno eficaz	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	A7UNT6
Der p 2		Alergeno del ácaro grupo 2	Molécula adaptadora para la unión de lípidos a receptor de reconocimiento de patógenos TLR4	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro Termoestable Presente en partícula fecal	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	A6XEP9
Der p 5		Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida, homología con grupo 21 (probable unión hidrofóbica)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante	ALEX	P14004
Der p 7		Alergeno del ácaro grupo 7	Probable unión a lípidos (LPS)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante Presente sólo en artrópodos, activa respuesta inmune innata	ALEX	A0A-068SAS4
Der p 10		Tropomiosina	Proteína de contracción muscular Presente en cutícula estriada en piel del ácaro	Panalergeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimentos Panalergeno presente en alimentos. Termoestable, parcialmente resistentes a la digestión	ALEX (r) ImmunoCAP, (r) ISAC	O18416
Der p 11		Cadena pesada de miosina Paramiosina	Presente en cutícula estriada en piel del ácaro Alto peso molecular	Relevancia clínica y alergenidad en dermatitis atópica Alergeno menor en alergia respiratoria	ALEX	Q6Y2F9
Der p 20		ATP: fosfotransferasa de amidas	Arginina cinasa	Alergeno menor Relevancia en dermatitis atópica	ALEX	B2ZSY4
Der p 21		Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida, homología con grupo 21 (probable unión hidrofóbica)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante	ALEX	-
Der p 23		Quitinasa 3 proteína similar a la peritrofina	Formación de bolo fecal, muy bajo peso molecular, presente en membrana o matriz peritrofica	Alergia respiratoria Alergenicidad alta Alergenicidad clínicamente relevante No se conoce su concentración en extracto para prueba cutánea o extractos para inmunoterapia con alérgeno Factor de riesgo para desarrollo de asma si el paciente presenta sensibilización a los 5 años de edad Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	L7N6F8
Gly d 2	 <i>Glycophagus domesticus</i> (ácaro de almacenamiento)	Alergeno del ácaro grupo 2	Molécula adaptadora para la unión de lípidos a receptor de reconocimiento de patógenos TLR4	Alergeno mayor Alergia respiratoria Presente en polvo, comida almacenada, pero sobre todo en muebles Afecta granjeros y ganaderos Ha sido demostrado su perfil de sensibilización en pacientes pediátricos mexicanos con alergia respiratoria	ALEX	Q8U5P7

Continúa Tabla 1: Descripción de alérgenos derivados de los ácaros de polvo.

Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Lep d 2	<i>Lepidoglyphus destructor</i> (ácaro de almacenamiento) 	Familia NCP2	Grupo 2 de ácaros	Alergia respiratoria Suele ser endémico en zonas costeras de climas fríos Es marcador especie-específico Indicación de inmunoterapia con alérgeno	(r) ISAC ALEX	P80384
Tyr p 2	<i>Tyrophagus putrescentiae</i> (ácaro de almacenamiento) 	Familia NCP2	Grupo 2 de ácaros	Anafilaxia después de la ingestión oral de ácaros en pacientes sensibilizados a los ácaros que ingirieron alimentos contaminados (síndrome de pancake o panqueque) Son resistentes al calor	ALEX	O02380

Se ha reportado la ruta de exposición oral (o ingerida) de los ácaros de almacenamiento que contaminan alimentos y característicamente la harina, resultado en un fenotipo grave (anafilaxia). No se ha descrito el perfil de sensibilización molecular de dichos pacientes, pero debe tomarse en cuenta.⁷

Se ha estudiado el perfil de sensibilización alérgica basado en moléculas en pacientes con dermatitis atópica y se destaca el papel de alérgenos de muy bajo peso molecular (como Der p 20). No es clara la identificación de si ciertos alérgenos son la causa o la consecuencia de la inflamación crónica caracterizada por la presencia de las lesiones eccematosas crónicas. Además de los alérgenos ubicuos en el ambiente, los pacientes demuestran sensibilización a alérgenos alimentarios, a autoalérgenos, a alérgenos derivados de microorganismos.⁸ Reiteramos la importancia en una adecuada historia clínica y tomar en cuenta las indicaciones terapéuticas basadas en evidencia (ITA, dietas de exclusión) para los pacientes con dermatitis atópica.

Reactividad cruzada

Se ha demostrado una alta homología entre los principales grupos alérgicos derivados de diferentes especies de ácaros como *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. La sensibilización a familias de panalérgenos como las tropomiosinas (alérgenos del grupo 10 e.j. Der p 10, Blo t 10) representan un marcador de reactividad cruzada con tropomiosinas homólogas que están presentes en otras especies de invertebrados (insectos, crustáceos y moluscos).

Puntos clínicos clave



1. La mayor parte de los pacientes están sensibilizados a grupo 1 y/o 2.
2. Hay una correlación positiva con resultados de PC e IgE específica al extracto alérgico.
3. Los extractos para ITA tienen mayoritariamente alérgenos grupo 1 y 2.
4. La sensibilización negativa a ácaros por prueba cutánea no descarta sensibilización clínicamente relevante al grupo 5/21 y grupo 23.
5. El abordaje molecular puede realizarse basándose en *Dermatophagoides pteronyssinus*, pueden ser considerados marcadores de sensibilización para otras especies de ácaros debido a la reactividad cruzada entre los ácaros.
6. En zonas donde se ha demostrado la relevancia de exposición a otras especies, puede integrarse el diagnóstico como moléculas alérgicas primarias de éstas: Gly d 2 para *Glycophagus domesticus*, Blo t 5 *Blomia tropicalis* y Lep d 2 *Lepidoglyphus destructor*.
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 1).

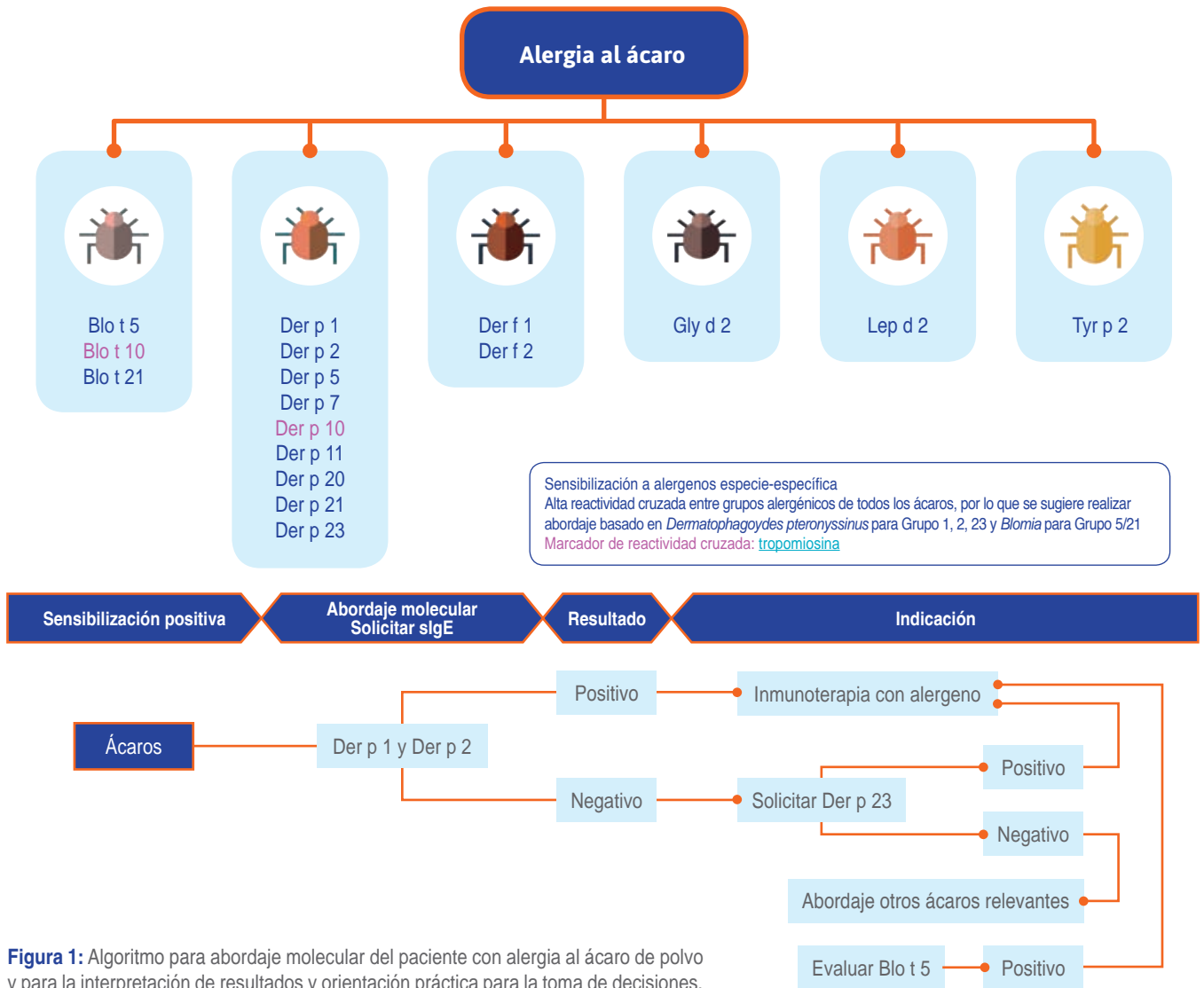


Figura 1: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al ácaro de polvo y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

1.2. Fuente alérgica: cucaracha

Descripción general

Las cucarachas son insectos de cuerpo aplanado pertenecientes al reino *Blattodea*. Los fósiles más antiguos remontan la existencia de sus ancestros a hace más de 300,000,000 de años. Se adaptan fácilmente a los distintos ambientes (con predilección al calor y a la humedad) y son omnívoros. Las dos fuentes alérgicas de mayor relevancia por su alergenidad son la *Blattella germanica* y la *Periplaneta americana*. Las proteínas alérgicas pueden derivar de secreciones, huevecillos, heces y exoesqueleto y estar presentes en el ambiente, por lo que la principal ruta de sensibilización es tracto respiratorio y piel. Se ha demostrado la sensibilización a cucaracha, sobre todo en población pediátrica como un factor de riesgo de desarrollo y exacerbación de asma. En México, las cucarachas son responsables de la sensibilización alérgica en más de 20 % de los pacientes, la cual se ve propiciada por las malas condiciones sanitarias;

son potencialmente sensibilizantes a edad temprana por la gran distribución cosmopolita de estos artrópodos, considerados una fuente importante como alérgeno intradomiciliario.⁹

Alergenos



Los alérgenos se han dividido en grupos alérgicos (de acuerdo a grupos en el orden en que fueron descubiertos). Se trata mayoritariamente de enzimas con capacidades proteolíticas y mantienen la alérgenicidad aun en la partícula fecal de la cucaracha. Los alérgenos principales corresponden al grupo 1, 2 y 5 (Bla g1, Bla g2, Bla g 5) y Per a1, los cuales son útiles para detectar sensibilización genuina.¹⁰ También hay alérgenos como la tropomiosina (Per a7 y Bla g7) o la glutatión-S-transferasa (Per a5, y Bla g5), que son responsables de reactividad cruzada entre ácaros, cucarachas, crustáceos y helmintos (como *Ascaris lumbricoides*). Se ha identificado mayor riesgo de síntomas de asma con niveles de exposición de 8 U/g de polvo (104 ng/unidad para Bla g 1 y 40 ng/unidad para Bla g.¹¹ Los alérgenos de las cucarachas pueden activar directamente las células epiteliales e inducir la producción de citocinas y quimiocinas derivadas de las células epiteliales (TSLP, IL-25, IL-33 y TGF-β1), que reclutan células inflamatorias a las vías respiratorias dañadas por alérgenos para la reparación y la supresión de la inflamación. Por otro lado, dichos alérgenos también pueden alterar la integridad epitelial de la vía respiratoria a través del receptor 2 activado por proteínasa, lo que conduce a mayor penetración de los alérgenos y tiene como resultado la activación de células linfoides innatas a través de receptores de lectina tipo C, receptores tipo Toll y receptor de hidrocarburos de arilo. Estas células activadas conducirán a un sesgo de la respuesta inflamatoria hacia un endotipo Th2 y Th17. Además, las citocinas derivadas de células epiteliales TSLP, IL-25 e IL-33 pueden interactuar con sus respectivos receptores expresados en células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), lo que lleva a la secreción de IL-5 e IL-13 y posteriormente, a inflamación alérgica (Tabla 2).

Alergenicidad

Los estudios de cohorte de pacientes pediátricos con alergia respiratoria han demostrado sensibilización al grupo 4, 6 y 7, pero no una "inmunodominancia" de alguno de los alérgenos y tanto el alérgeno del grupo 4 y 7 se considera alérgeno por reactividad cruzada.¹² Ninguno se considera un alérgeno mayor e interesantemente se ha descrito la inmunogenicidad mediada por linfocitos T, dependiente e independiente de IgE.¹³ Sin embargo, una sensibilización a alérgenos del grupo 1 y 2 (Bla g 1, Bla g 2) describe una sensibilización genuina en contexto de relevancia clínica. Los alérgenos presentes tanto en extractos alérgicos para prueba cutánea como para ITA no están estandarizados y se ha demostrado variabilidad entre casas comerciales.¹¹ No se ha establecido ampliamente su eficacia, por lo que debe medirse la respuesta al tratamiento en cada caso particular. La exposición a las cucarachas se ha relacionado con la sensibilización y manifestaciones de síntomas respiratorios. Se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importantes del desarrollo de asma en poblaciones urbanas de bajos ingresos.¹⁴ Per a 2 se ha visto fuertemente involucrado en pacientes con asma persistente sólo en pacientes con rinitis, lo que sugiere que este alérgeno podría ser un marcador de una enfermedad más grave de las vías respiratorias. También, Per a 9 se asoció fuertemente con rinitis alérgica.¹⁰

Reducir la exposición a alérgenos ambientales en los hogares de pacientes con asma inducida por cucarachas podría conducir a una mejora de los síntomas. Sin embargo, los alérgenos de las cucarachas pueden persistir durante meses después de la erradicación de los insectos. La inmunoterapia con cucarachas modula las respuestas inmunológicas y parece proporcionar un beneficio clínico en el tratamiento del asma

Tabla 2: Descripción de alérgenos derivados de la cucaracha.

Componente molecular	Género-especie que lo contiene (nombre común)	Familia	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Bla g 1	<i>Blattella germanica</i> (cucaracha europea) 	Homólogo de proteínas de las microvellosidades del intestino medio	Función desconocida Proteína prevalente en el intestino medio Se encuentra en las partículas fecales Más excretada por hembras que por machos	Marcador genuino de sensibilización a cucarachas	ALEX (r) ISAC	Q9UAM5
Bla g 2		Proteasa aspártica	Proteasa aspártica inactivada, no tiene función catalítica	Marcador genuino de sensibilización	ALEX (r) ISAC	P54958
Bla g 4		Lipocalina	Moléculas producidas en los espermatozoides, requeridas para la reproducción	Alergeno mayor Homología mínima (15-18%) con las lipocalinas de los mamíferos Se expresa solamente en el sistema reproductor de las cucarachas adultas masculinas	ALEX	P54962
Bla g 5		Glutatión S-transferasa	Permite el metabolismo de sustancias tóxicas	Alergeno mayor de <i>Blattella germanica</i> Uno de los alérgenos de cucaracha más prevalentes en Norteamérica Involucrado en la resistencia a insecticidas	ALEX (r) ISAC	O18598
Bla g 7		Tropomiosina	Involucradas en la contracción muscular	Alta reactividad cruzada con otros invertebrados Homología > 80% con ácaros, > 70% con crustáceos y 50-60% con moluscos Panalergeno de los invertebrados La cosensibilización verdadera con ácaros es muy baja	(n) ISAC	Q9NG56
Bla g 9		ATP guanido-fosfotransferasa	Arginina cinasa	Alergenicidad en investigación	ALEX	—
Per a 7	<i>Periplaneta americana</i> (cucaracha americana) 	Tropomiosina	Involucradas en la contracción muscular	Alta reactividad cruzada con otros invertebrados Homología > 80% con ácaros, > 70% con crustáceos y 50-60% con moluscos Panalergeno de los invertebrados La cosensibilización verdadera con ácaros es muy baja	ALEX	Q9UB83

con varios informes que respaldan su eficacia, siendo la inmunoterapia con alérgeno (ITAE) subcutánea más efectiva que la sublingual.^{11,14}

Reactividad cruzada

La alergia a las cucarachas puede resultar de una sensibilización independiente; sin embargo, es posible la reactividad cruzada con los antígenos de *Dermatophagoides* y crustáceos.¹⁵ Hay panalérgenos (como la tropomiosina Bla g 7 y Per a 7), la lipocalina (Bla g 4) y la glutatión S-transferasa (Bla g 5) que pueden ser responsables de reactividad cruzada entre cucarachas, ácaros y parásitos como *Ascaris lumbricoides*.

Puntos clínicos clave



1. La alergia a las cucarachas debe investigarse en todos los pacientes con alergia respiratoria. Se realiza el diagnóstico mediante pruebas cutáneas y/o medición de IgE específica para cucaracha usando extractos crudos.¹⁵
2. En los pacientes con sensibilización positiva a cucaracha, se recomienda descartar primero sensibilización a los ácaros de polvo, en caso positivo abordar según recomendaciones de alergia al ácaro, sólo en caso negativo abordar alergia a la cucaracha.
3. En caso de demostrarse sensibilización especie-específica y relevancia clínica, considerar ITA.
4. Debe considerarse la cosensibilización tanto a ácaros como cucaracha en caso de corroborarse.
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 2).

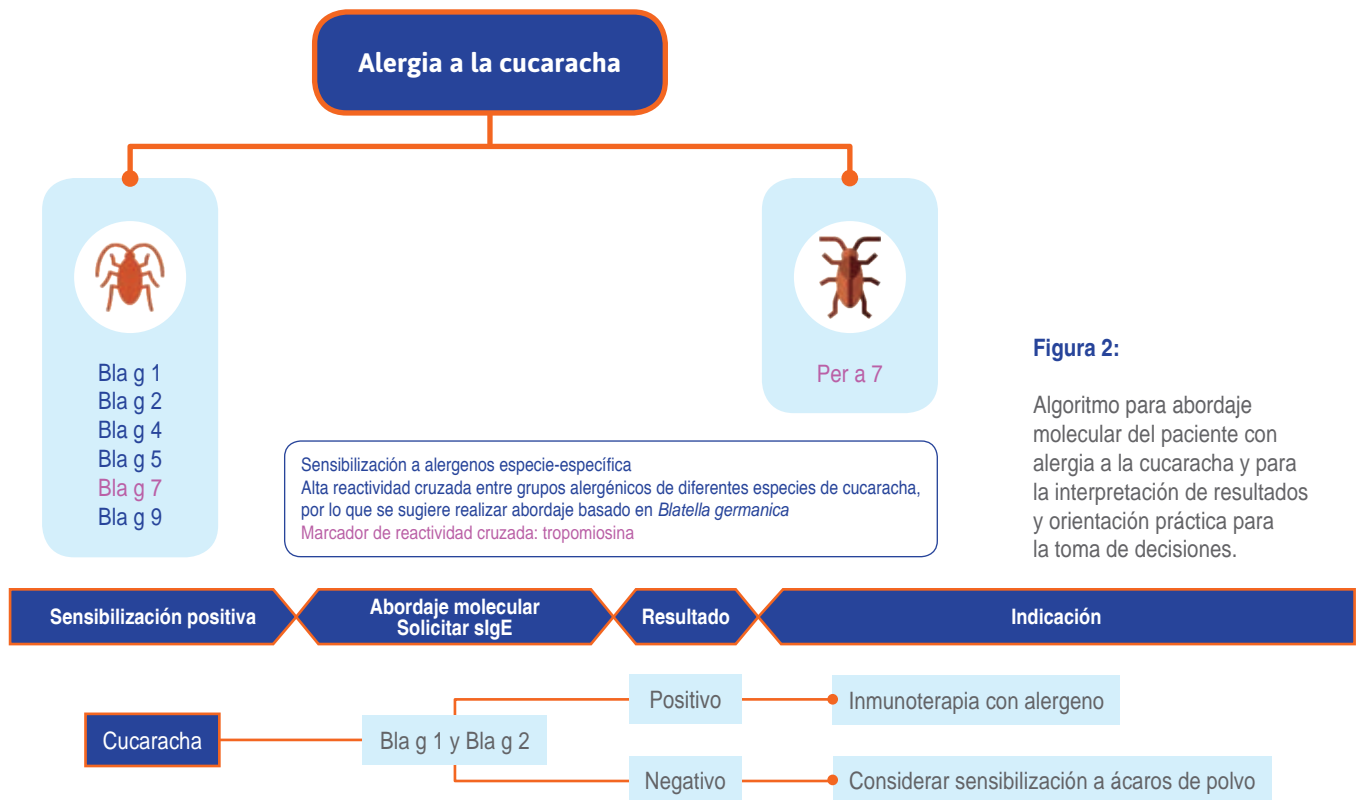


Figura 2:

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

1.3. Fuente alérgica: epitelios de animales

Descripción general

El contacto con los animales domésticos en contexto de mascotas o de actividades laborales o recreativas (médicos veterinarios, industria ganadera, equitación, etc.) expone a los pacientes a diversos alérgenos ambientales derivados de ellos. Se estima que más de la mitad de la población cuenta con al menos una mascota. México es uno de los países donde más se cohabita con animales dentro de casa. En 2021, los resultados de la Encuesta Nacional del Bienestar Autorreportado revelan que 69.8% de los hogares en el país tienen mascotas. De éstas, la mayoría son perros. En esta sección se hará referencia a los principales animales “alérgicos” tales como el gato, el perro y el caballo.

Los animales domésticos constituyen una causa importante de alergia perenne, en especial los perros y gatos, el diagnóstico por componentes brinda la oportunidad de reconocer el o los determinantes antigénicos causales y en consecuencia instaurar el tratamiento específicamente dirigido. El diagnóstico molecular permite identificar a los alérgenos derivados de epitelios de animales como especie-específicos, marcadores de gravedad y/o marcadores de reactividad cruzada como las albúminas séricas.^{16,17}







Alérgenos

Los alérgenos están presentes en secreciones como saliva, sudor, orina y se dispersan en el ambiente a través del pelo y la caspa. La exposición es principalmente respiratoria directamente del animal o está presente en el ambiente. Se ha demostrado que en todas las casas hay alérgeno (aunque no haya animales viviendo ahí). También hay alérgenos derivados de los animales domésticos presentes en la carne y en la leche, lo cual es relevante en el contexto de la alergia alimentaria. Los alérgenos principales derivados de epitelios de animales domésticos son las lipocalinas, secretoglobinas, seroalbúminas y calicreínas (Tabla 3). Las lipocalinas (Fel d 4, Fel d 7, Can f 1, Can f 2, Can f 4, can f 6, Equ c 1, Equ c 2) son proteínas estables y como su nombre lo indica, son proteínas de unión de ligandos lipofílicos, con función de transporte para ligandos lipofílicos (vitaminas y hormonas lipídicas, ácidos grasos, feromonas), son secretadas por glándulas salivales y corresponden a alérgenos mayores para gato, perro y caballo. Las secretoglobinas (Fel d 1) son secretadas por glándulas salivales y sebáceas y cumplen con una función para la unión y el transporte de moléculas hidrofóbicas pequeñas (como vitaminas, esteroides); representan el alérgeno mayor para gato. Las seroalbúminas (Fel d 2, Can f 3, equ c 3) son alérgenos termolábiles y están presentes en fluidos biológicos como sangre (donde la función biológica es el mantenimiento de presión oncótica), y también están presentes en secreciones y por lo tanto, el pelo o caspa. Son alérgenos menores para gato, perro y caballo, relevancia para reactividad cruzada, casi nunca monosensibilización, sino con el resto de alérgenos. La esterasa de arginina (Can f 5) pertenece a la familia de las serina proteasas, es derivada de la próstata: presentes en orina, pelo de perro macho no esterilizado y se ha demostrado la relevancia clínica como alérgeno mayor y hay poblaciones monosensibilizadas a este componente.




Alérgenicidad

En los pacientes con alergia al gato, la mayoría están sensibilizados al Fel d 1, una secretoglobina que representa el alérgeno mayor y que puede considerarse el marcador de sensibilización especie-específica así como marcador de gravedad: niveles

Tabla 3: Descripción de alérgenos derivados del epitelio de animales.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Bos d 2	<i>Bos domesticus</i> (ganado vacuno) 	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, sales biliares, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Más del 90% de los pacientes alérgicos muestran positividad Es secretado por las glándulas sudoríparas y posteriormente transportado a la piel, donde se encuentra exclusivamente Se relaciona con la aparición del asma ocupacional de los granjeros Responsable de reacción a la ingesta de galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-gal)	ALEX	Q28133
Can f 1	<i>Canis familiaris</i> (epitelio de perro) 	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Asociada con la gravedad y persistencia de los síntomas de asma en niños y adultos, y con rinitis persistente Se secreta por las glándulas sebáceas, se encuentra en pelo, caspa y saliva, no en piel	ALEX ImmunoCAP (r) ISAC	O18873
Can f 2		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Se encuentra en caspa y saliva Se asocia a altos niveles de inflamación bronquial	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	O18874
Can f 3		Seroalbúmina	Regula la presión osmótica coloidal de la sangre. Se une a agua, cationes, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina y fármacos	Alergeno menor Se asocia con rinitis moderada-grave y el diagnóstico de asma Se encuentra en la caspa, suero y saliva Indicador de reactividad cruzada	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P49822
Can f 4		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno menor Se encuentra en caspa y saliva	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	D7PBH4
Can f 5		Calcreina prostática (arginina esterasa)	Familia de quimiotripsinas confinadas a animales, enzimas empaquetadas en vesículas	Alergeno mayor Se asocia con rinitis moderada-grave persistente 70% de los paciente sensibilizados a epitelio de perro reconocen esta proteína Proteína prostática que se encuentra en la caspa y principalmente en la orina del perro macho. No reacción con hembras o perros machos castrados Debido a la reactividad cruzada que presenta con el antígeno prostático humano puede existir sensibilización al líquido seminal	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	P49882
Can f 6	<i>Canis familiaris</i> (epitelio de perro) 	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Lo reconocen entre 38-61% de los pacientes	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	H2B3G5
Can f_Feld1		Uteroglobina (Fel d 1-like)	Proteína multifuncional que puede tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y se une a varios ligandos hidrofóbicos progesterona, retinoides, bifenilos policlorados, fosfolípidos y prostaglandinas	Alergicidad en investigación	ALEX	—
Cav p 1	<i>Cavia porcellus</i> (cuyo o guinea pig) 	Lipocalina	Transportadora de moléculas pequeñas hidrofóbicas Contiene la enzima sintetasa de prostaglandina D	Alergicidad en investigación	ALEX	P83507
Equ c 1	<i>Equus caballus</i> (epitelio de caballo) 	Lipocalina	Transportadora de moléculas pequeñas hidrofóbicas Contiene la enzima sintetasa de prostaglandina D	Alergeno mayor, su positividad se ha descrito de 27-100% de los pacientes Se encuentra en saliva, pelaje y en pocas cantidades en orina	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q85182
Equ c 3		Albúmina sérica	Regula la presión osmótica del plasma Se une a moléculas de agua, cationes, ácidos grasos, hormonas, bilirrubinas y fármacos para su transporte	Aproximadamente 20% de los pacientes cuentan con IgE positiva	ALEX (n) ISAC	P35747
Equ c 4		Laterina	Glicoproteína sérica de unión a lípidos	Alergicidad en investigación	ALEX	P82615
Fel d 1	<i>Felis domesticus</i> (epitelio de gato) 	Uteroglobina	Proteína multifuncional que puede tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y se une a varios ligandos hidrofóbicos progesterona, retinoides, bifenilos policlorados, fosfolípidos y prostaglandinas	Alergeno mayor Inductor de asma, sobre todo en la población pediátrica Su producción primaria tiene lugar en las glándulas sebáceas, anales y salivales, y su concentración más alta se puede encontrar en el pelaje y la epidermis de un gato Se transporta con mucha facilidad por el aire, por lo que pueden existir concentraciones en lugares libres de gatos Se ha observado que niveles de este componente permanecen hasta 20 semanas después de la extracción del gato	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P30438
Fel d 2		Seroalbúmina	Regula la presión osmótica coloidal de la sangre. Se une a agua, cationes, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina y fármacos. Principal transportador de zinc en plasma	Alergeno menor Asociado con rinitis moderada-grave y diagnóstico de asma Se encuentra en caspa, suero y orina Es responsable de la reactividad cruzada con carne cruda o medio cocida de cerdo conocida como síndrome cerdo-gato	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P49064
Fel d 4		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Se asocia con la presencia de asma Se produce en la glándula salival submandibular del gato	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q5VFH6
Fel d 7		Lipocalina Proteína de la glándula lingual von Ebner's	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno menor Se encuentra en saliva y pelo, también se ha aislado en la lengua del gato	ALEX (r) ImmunoCAP	E5D2Z5

Continúa Tabla 3: Descripción de alérgenos derivados del epitelio de animales.

Componente molecular (abreviatura)	Género–especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Mus m 1	<i>Mus musculus</i> (epitelio de ratón) 	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Se encuentra en orina, saliva, epitelio	ALEX (r) ISAC	P11589 P02762
Ory c 1	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (conejo) 	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergenicidad en investigación	ALEX	—
Ory c 2		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergenicidad en investigación	ALEX	—
Ory c 3		Uteroglobina	Lipofilina Proteína multifuncional que puede tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y se une a varios ligandos hidrófobos progesterona, retinoides, bifenilos policlorados, fosfolípidos y prostaglandinas	Alergenicidad en investigación	ALEX	Q9GK63
Phod s 1	<i>Phodopus sungorus</i> (hámster Djungarian o hámster siberiano) 	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergenicidad en investigación	ALEX	S5ZYD3

más altos de inflamación de la vía aérea (FeNO) y mayor afección de la función pulmonar.¹⁸ Dicho alérgeno puede persistir en la casa de pacientes donde hubo gato por más de seis meses.

En los pacientes con alergia al perro se ha descrito mayor heterogeneidad en los perfiles de sensibilización. Aunque se ha demostrado que Can f 1 representa el alérgeno mayor, cuando éste es negativo y la clínica es muy sugestiva, se recomienda ampliar el perfil para al menos determinar Can f 2, Can f 4 y Can f 6. El alérgeno Can f 5 (calicreína prostática) se encuentra en perros machos no esterilizados y en pacientes mujeres sensibilizadas, puede ser responsable de reactividad cruzada con líquido seminal.

Se han descrito otras proteínas alérgicas derivadas del epitelio de animales como la lipocalina del ganado bovino (Bos d 2), las lipocalinas del conejo (Ory c 2, Ory c 4), la secretoglobina del conejo (Ory c 3), la lipocalinas de la rata (Rat n 1). Al momento no se cuenta con los reactivos comercialmente disponibles. La sensibilización a epitelios de otros animales en contexto de medicina veterinaria o laboratorios de investigación ha abierto un nuevo campo de investigación en la alergia ocupacional. Se han descrito principalmente lipocalinas y albúminas de suero como los principales alérgenos presentes en ratón (Mus m 1), rata, hámster, conejo y cuyo. La sensibilización a Mus m 1 se ha asociado a riesgo de progresión y gravedad de asma en niños que habitan en grandes ciudades y zonas conurbanas.¹⁹

Existen diferentes estudios en los que se ha abordado la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con estos alérgenos con diferentes vías de administración, dosis y tiempos de tratamiento, obteniendo resultados inconsistentes.²⁰ Uriarte y colaboradores observaron que en pacientes con alergia respiratoria después de la administración de inmunoterapia subcutánea en un esquema ultra *rush* con alérgenos estandarizados para perro y gato, Can f 1 3.21 µg/mL y Fel d 1 1.15 µg/mL respectivamente, hubo mejoría significativa en sintomatología, calidad de vida y función pulmonar así como cambios inmunológicos importantes: aumento en la producción de IgG e IgE específica sobre todo para Fel d 1.²¹ Se han propuesto nuevas pautas de tratamiento para lograr la desensibilización del paciente. La administración del anticuerpo monoclonal humanizado REGN1908-1909, IgY anti Fel d 1, que actúa uniéndose al antígeno para prevenir su

unión con la IgE, ha mostrado ser eficaz en pacientes con rinitis alérgica y alergia al gato disminuyendo la sintomatología nasal y la expresión de IL-4, IL-5 IL-13, CCL17/TARC, CCL5/RANTES en secreción nasal en el grupo control respecto a placebo.²² Al añadir anti-Fel d1-IgY, inmunoglobulina presente en la yema del huevo en el alimento para gatos existió una disminución estadísticamente significativa de Fel d 1 en el pelo del animal, este determinante se distribuye a través de su saliva mientras se acicalan, mostrando un impacto positivo en la sintomatología de los humanos convivientes.²³

En relación a los alergoides, cuyo objetivo es modificar químicamente el alérgeno con el fin incrementar la capacidad inmunogénica y la seguridad en su administración, se han realizado estudios en los que se han desarrollado, caracterizado y evaluado su eficacia. González y colaboradores evaluaron la respuesta inmunológica de la aplicación de un nuevo alérgeno de gato químicamente modificado con glutaraldehído en ratones con diferentes dosis con base en Fel d 1 (5.25 y 30 µg/mL) y un control negativo, resultando en los grupos experimentales en un incremento significativo de IgG para Fel d 1.²⁴ Calzada y colaboradores desarrollaron un nuevo alergoide de caspa de perro, incluyendo los determinantes mayores Can f 1 y Can f 5, que ha mostrado *in vitro* promover la tolerancia potenciando las respuestas Th1 y Treg con la subsecuente producción de IL-10 e IFN-γ; los autores lo proponen como una opción más segura y efectiva respecto al extracto nativo.²⁵

Reactividad cruzada

Aunque la mayoría de las proteínas alérgicas pertenecen a la familia de las lipocalinas y con similar función biológica como transportadoras de moléculas pequeñas, la reactividad cruzada entre éstas es muy variable; por ejemplo, está bien demostrada entre Equ c 1, Fel d 4 y Can f 6, por lo que aún no está claramente establecido cuáles representan marcadores de sensibilización primaria y cuáles de reactividad cruzada. Hay reporte de casos de pacientes sensibilizados a la calicreína del perro (Can f 5) y quienes han presentado sintomatología por reactividad cruzada al antígeno prostático específico, que también es una calicreína 3 con 60% identidad en secuencia.

Asimismo, se han descrito síndromes de reactividad cruzada tras la ingesta de carne (puerco, res) en pacientes sensibilizados a lipocalinas (Cap 8, Figura 6A) seralbúminas (Cap 8, Figura 7A).

Alcances de la alergia molecular

*Un ejemplo de innovación y desarrollo gracias a los alcances de la alergología molecular es como Fel d 1 ha sido utilizado en protocolos de investigación clínica para la inmunoterapia con alérgeno recombinante, así como para su administración vía intralinfática con resultados prometedores. Recientemente se ha comercializado una marca de alimento para gatos que contiene IgY que neutraliza al Fel d 1 tras su ingesta. Esto presenta el impacto de la alergia molecular para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.*²⁶

Puntos clínicos clave



1. Debido a la alta reactividad cruzada, en los pacientes con alergia a animales domésticos es importante determinar alérgenos especie-específicos para orientar la selección de alérgenos de la ITA.
2. 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).

Alergia al epitelio de animales domésticos

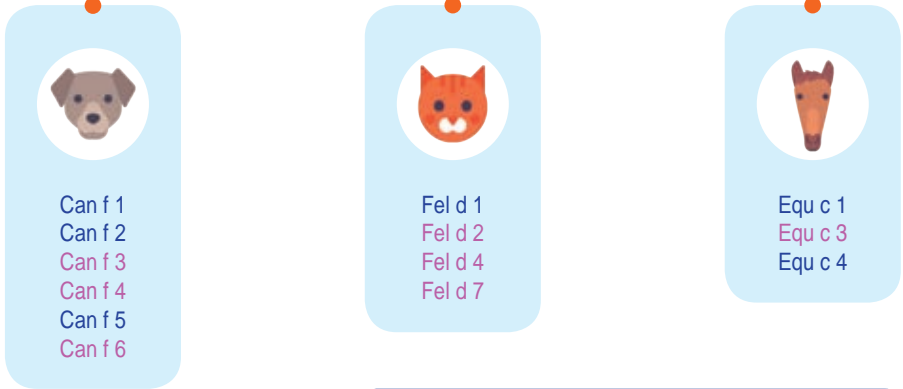
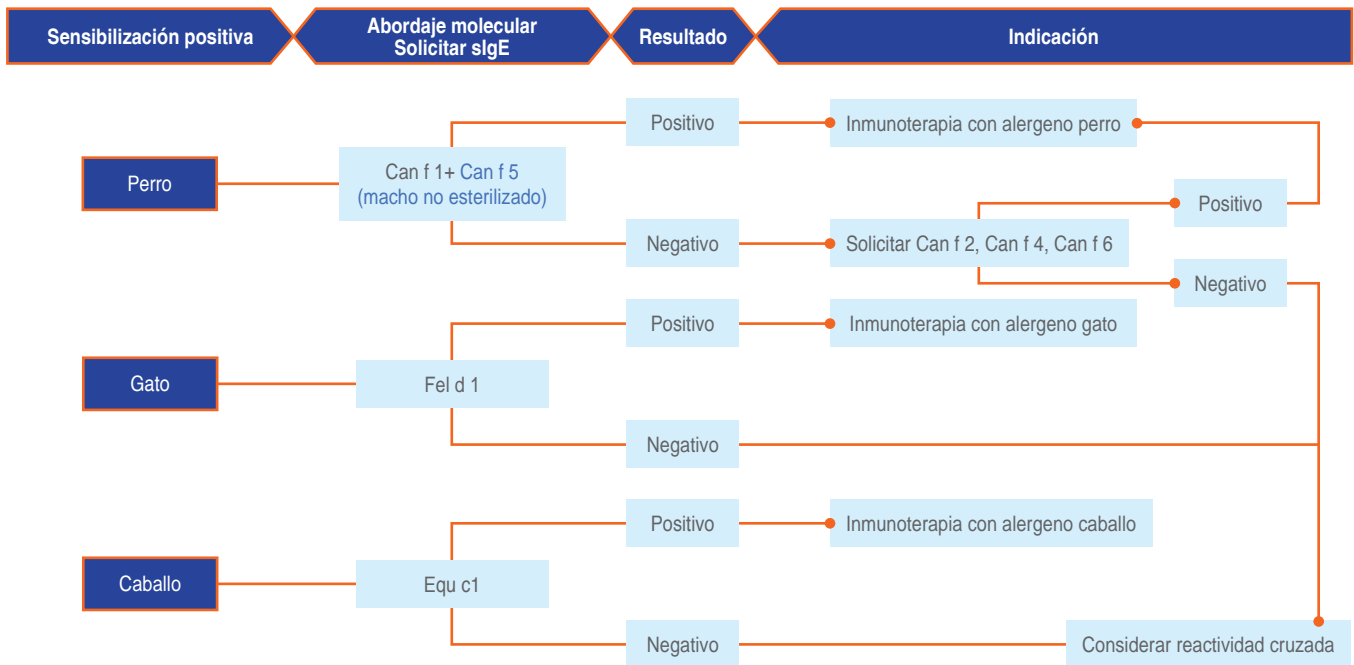


Figura 3:

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

Sensibilización a alérgenos especie-específica
 Marcador de reactividad cruzada: **seroalbúmina**



1.4. Fuente alérgica: hongos

Descripción general

Dentro del reino de los hongos se han descrito más de 100,000 especies. En la interacción con el ser humano pueden ser parte de la microbiota comensal o bien ser patógenos. Algunos tienen importancia desde el punto de vista alérgico y se han relacionado con alergia respiratoria, dermatitis atópica, y/o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). La sensibilización se produce contra las esporas de los hongos, con alta

variación respecto a zona geográfica, tipo de ambiente y época del año, con reportes de sensibilización latinoamericanos que oscilan entre 17% (en regiones áridas)²⁷ y 5% (en áreas semisecas con clima templado).²⁸ La concentración de esporas en el aire depende de la humedad y del calor. Las especies cuyos alérgenos han sido descritos como clínicamente relevantes pertenecen a los *phylum Ascomycota* (o ascomicetos, hongos con micelio tabicado que producen ocho ascosporas endógenas como las especies de *Aspergillus*, *Alternaria*, y *Cladosporium*) y *Basidiomycota* (basidiomicetos, donde el basidio, o célula fértil produce cuatro basidiosporas como las especies de *Malassezia*). Muchas de las consecuencias clínicas de la alergia a hongos están relacionadas con la vía de exposición (como *Alternaria sp.* en aire extramural,²⁹ *Aspergillus sp.* en aire intramural, y *Cladosporium sp.* en aire intramural y extramural³⁰ y la concentración de esporas en el medio.

Alergenos

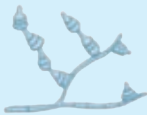




Se consideran como alérgenos mayores Alt a 1, Asp f 1 y Asp f 3 y Cla h 8.³¹ Se ha documentado la presencia de alérgenos como Alt a 1 y Asp f 1 en las esporas, pero pueden también estar presentes en las hifas. El alérgeno Alt a 6 es un alérgeno menor en alergia a hongos, pero al ser una enolasa, que también está presente en la carne de pescado (Gad m 2, Sal s 2, Thu a 2) y en látex (Hev b 9), puede servir de marcador de reactividad cruzada. La sensibilización a alérgenos de *Malassezia spp.* (principalmente los componentes Mala s 11 y Mala s 13) ha adquirido relevancia en el contexto clínico de la dermatitis atópica, ya que además de ser origen para la producción de IgE específica, se ha demostrado la capacidad inmunogénica que perpetúa la inflamación crónica y desregulación inmunológica en estos pacientes. También se ha demostrado que algunos hongos pueden estar contenidos en el polvo casero³² (Tabla 4).

Alergenicidad

Se han descrito diferentes fenotipos de pacientes sensibilizados a los hongos: los pacientes con asma alérgica y sensibilización positiva, los pacientes con asma grave y sensibilización a los hongos (SAFS) por sus siglas en inglés *Severe Asthma and Fungal Sensitization*, pacientes con neumopatía crónica (como fibrosis quística) y sensibilización alérgica a los hongos y pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

En contraste con las pruebas de sensibilización alérgica *in vivo* que utilizan extractos de hongo completo (cuya positividad no siempre indica sensibilización real) con el diagnóstico molecular se ha logrado determinar el potencial de algunos determinantes alérgicos de hongos para inducir respuestas clínicas alérgicas específicas. La concordancia de la positividad mediante prueba cutánea y determinación de IgE específica sérica es baja (menor de 30%). A pesar de que la alergia a los hongos es poco frecuente en comparación con otros alérgenos, su prevalencia se incrementa entre pacientes con alergia respiratoria (específicamente Alt a 1, Asp f 1, 2 y 3 y Cla h 8 en asma y/o rinitis alérgica). La hipersensibilidad para *Aspergillus fumigatus* relacionada con ABPA o asma grave está determinada por Asp f 2, Asp f 4 y Asp f 6,^{33,34} sin embargo, en un metaanálisis reciente en el que se incluyeron 26 estudios con 1,694 pacientes, se reveló que la IgE frente a Asp f 2 y Asp f 3 representa mayor sensibilidad diagnóstica y la IgE frente a Asp f 4 y Asp f 6 representa mayor especificidad; por lo que no podemos hablar de un solo recombinante o de una combinación de varios para el diagnóstico de ABPA. Los pacientes con ABPA frecuentemente tendrán niveles elevados de IgE frente a varios alérgenos del hongo. Asp f 1 y Asp f 3 se consideran alérgenos con mayor capacidad de unión a IgE, y Asp f 4 y Asp f 6 se consideran con menor capacidad de unión.

Tabla 4: Descripción de alergenios derivados del hongo.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Alt a 1	 <i>Alternaria alternata</i> (Alternaria)	Glicoproteína ácida	Desconocida	Alergeno mayor Marcador de sensibilización primaria por Alternaria Inmunoterapia específica ha demostrado eficacia con buen perfil de seguridad Alergeno ambiental común de vía aérea por inhalación de esporas suspendidas en el aire extramuros (principalmente) e intramuros Predomina en clima húmedo Asociado con asma, rinitis alérgica, "asma del panadero" y "síndrome Alternaria-espinaca"	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P79085, Q6Q128
Alt a 6		Enolasa	Metaloenzima que cataliza la reacción reversible de deshidratación del 2-D-fostogluceroato a fosfoenolpiruvato	Alergeno menor Marcador de sensibilización primaria para Alternaria Alergeno potencial de la vía aérea (inhalación de esporas) Su relevancia clínica y diagnóstica real no se ha establecido claramente	ALEX (r) ISAC	Q9HDT3
Asp f 1	 <i>Aspergillus fumigatus</i> (Aspergillus)	Ribotoxina	90% de las proteínas ribosomales son identificadas como alergenios en los hongos. Se encuentran en el citoplasma y presenta gran homología entre las diferentes especies de hongos	Alergeno mayor Principal marcador especie-específico de sensibilización primaria por <i>A. fumigatus</i> Asma y rinitis alérgica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q9P4F0 P67875
Asp f 2		Proteína de unión de fibrinógeno	Colabora con la actividad elastasa de <i>Aspergillus fumigatus</i> , que actúa como factor de virulencia, con actividad citotóxica	Alergeno mayor Principal marcador especie-específico de sensibilización primaria por <i>A. fumigatus</i> Aeroalergeno encontrado principalmente en el aire intramuros con alta humedad y con iluminación y ventilación reducidas. Asociado con sensibilización y respuesta inmune en aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). También asociado con asma (incluyendo asma grave), rinitis alérgica, rinosinusitis alérgica crónica, "asma del panadero", colonización en fibrosis quística y dermatitis atópica	(r) ImmunoCAP	P79017
Asp f 3		Redoxina	Peroxidasas que reduce peróxido de hidrógeno, peroxinitrito e hidroperóxidos utilizando cisteína	Alergeno mayor no especie-específico Marcador de sensibilización primaria por Aspergillus Aeroalergeno común de vía aérea, asociado con asma y rinitis alérgica. También asociado con dermatitis atópica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q43099
Asp f 4		No clasificada	Proteína peroxisomal	Alergeno mayor especie-específico para ABPA, alergeno menor para asma Marcador de sensibilización primaria por <i>Aspergillus fumigatus</i> Asociado con sensibilización y respuesta inmune en asma y ABPA	ALEX (r) ImmunoCAP	O60024
Asp f 6		Fe/Mn superóxido-dismutasa	Proteína con acción antioxidante que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular	Alergeno mayor específico para ABPA Marcador de sensibilización primaria por <i>Aspergillus fumigatus</i> Asociado con sensibilización y respuesta inmune en ABPA. También asociado con asma y dermatitis atópica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q92450
Asp o 21	 <i>Aspergillus oryzae</i> (Aspergillus)	Alfa-amilasa	Hidrolasa que cataliza la hidrólisis de los enlaces 1,4 alfa-D glicosídicos en los polisacáridos	Alergenicidad en investigación	(n) ImmunoCAP	P10529
Cla h 8	 <i>Cladosporium herbarum</i> (Cladosporium)	Manitol deshidrogenasa de cadena corta	Oxidoreductasa presente en el micelio de algunos hongos, encargada de producir fructosa-6-fostato y NADPH a partir del manitol	Alergeno mayor Marcador de sensibilización primaria por <i>Cladosporium herbarum</i> Evidencia muy débil y no concluyente de beneficio con inmunoterapia, además de mal perfil de seguridad, por lo que actualmente no está recomendada Cladosporium es encontrado en el aire extramuros (principalmente) e intramuros y es un aeroalergeno potencial de vía aérea (sobre todo en clima frío) Asociado con asma, rinitis alérgica y, en raras ocasiones, con "asma ocupacional del panadero" Reportes recientes basados en diagnóstico molecular lo han asociado también con dermatitis atópica	ALEX (r) ISAC	POC0Y5
Mala s 1	 <i>Malassezia sympodialis</i>	No identificada	Desconocida	Relevancia en dermatitis atópica	ALEX	Q01940
Mala s 5		Redoxina	Peroxidasas que reduce peróxido de hidrógeno, peroxinitrito e hidroperóxidos utilizando cisteína	Marcador de sensibilización primaria Alergeno por contacto (levadura), asociado con dermatitis atópica. También asociado con pitiriasis versicolor y dermatitis seboréica	ALEX	Q93969
Mala s 6		Ciclofilina	Cataliza la isomerización peptidil-proil	Marcador de sensibilización primaria Alergeno por contacto (levadura), sensibilización se asocia con dermatitis atópica (presente en hasta 93% de los casos)	ALEX	Q93970
Mala s 11		Fe/Mn superóxido-dismutasa	Proteína con acción antioxidante que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular	Marcador de sensibilización primaria por alergeno por contacto En pacientes con dermatitis atópica, la sensibilización a este alergeno correlaciona con la gravedad de la enfermedad	ALEX	Q873M4

El diagnóstico molecular podría servir como base para indicar inmunoterapia específica con alérgenos de hongo en casos muy bien seleccionados, aunque la calidad de la evidencia disponible es baja. Actualmente, tanto la Academia de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) de Estados Unidos como la Academia Europea de Alergia, Asma e Inmunología (EAACI) reconocen que la inmunoterapia subcutánea con extractos estandarizados de *Alternaria* puede ser efectiva y segura, ponderando riesgo contra beneficio.^{16,35}

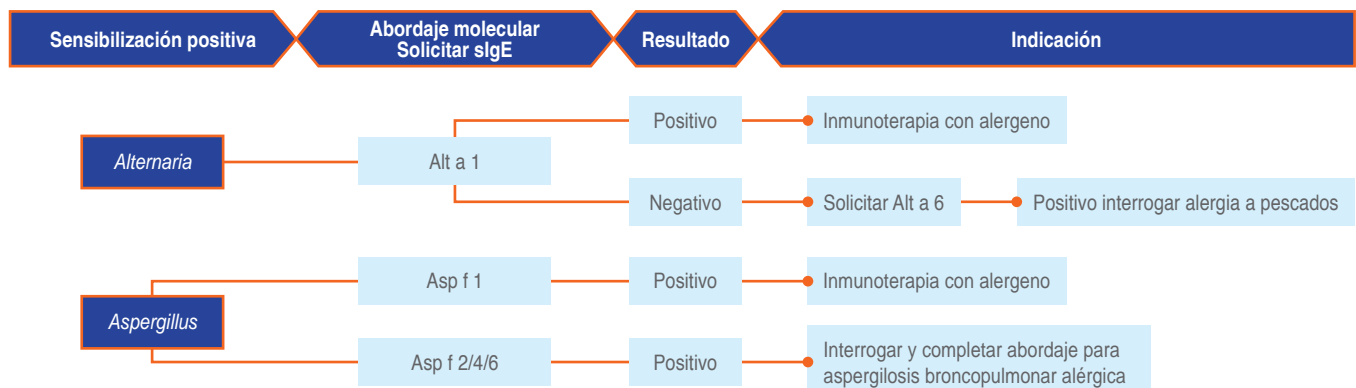
Puntos clínicos clave



1. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 4).
2. La determinación de sIgE para de Alt a 1, Asp f 1, 2, 3, 4, 6 ha demostrado una cobertura de más de 80% de los pacientes con alergia a los hongos.

Figura 4:

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



2. ALERGIA RESPIRATORIA: ALERGENOS EXTRADOMICILIARIOS

Diversas especies de plantas, cuya distribución del polen es anemófila (a través del viento) impactan clínicamente en los pacientes con alergia respiratoria de forma estacional, con gran variabilidad en la gravedad de los síntomas. En México contamos con la Red Mexicana de Aerobiología (REMA) desde donde puede monitorizarse la concentración de polen según la fuente alérgica en algunas zonas del país (http://rema.atmosfera.unam.mx/rema/REMA_SEMAFORO.aspx). En época de lluvia las partículas de polen presentes en la atmósfera son precipitadas hacia el suelo, luego son arrastradas por el agua y por tal motivo, cuando llueve, desciende bruscamente el índice de granos de polen en el aire. En las grandes ciudades, zonas densamente pobladas o con altos índices de contaminación ambiental se ha demostrado que los contaminantes incrementan la alergenidad del polen.³⁶

2.1. Fuente alérgica: árboles

Descripción general

Existe una amplia diversidad de familias botánicas de las que derivan las distintas fuentes alérgicas del polen de los árboles. Se clasifican como espermatofitas, ya que son plantas que producen semillas; se subclasifican de acuerdo a si las semillas se encuentran expuestas (gimnospermas, por ejemplo, la familia *Cupressaceae*) o si producen flores (angiospermas, por ejemplo, la familia *Betulaceae*, *Fagaceae*, *Oleaceae*, *Platanaceae*). Es importante reconocer el origen filogenético al que pertenece la fuente alérgica, ya que se ha demostrado reactividad cruzada entre tipos de polen así como la presencia de panalergenos. Por dicha razón, la sensibilización a un alérgeno que sea considerado marcador de sensibilización primaria de cierta especie, puede también utilizarse como marcador de sensibilización a la familia e incluso al orden botánico al que pertenece la fuente alérgica.

Bet v 1 hace referencia a la sensibilización específica de la especie *Betula verrucosa* y es considerado el marcador de sensibilización al orden de los fagales (betuláceas y fagáceas)

Cup a 1 hace referencia a la sensibilización específica de la especie *Cupressus arizonica*, y es considerado el marcador de sensibilización a la familia de las diferentes cupresáceas.








Ole e 1 hace referencia a la sensibilización específica de la especie *Olea europea* y es considerado el marcador de sensibilización a la familia de las diferentes oleáceas.

Pla a 1 hace referencia a la sensibilización específica de la especie *Platanus acerofilia* y es considerado el marcador de sensibilización a la familia de las diferentes platanáceas.




Alergenos

El primer alérgeno cuya secuencia nucleotídica completa (ADN complementario) y de aminoácidos fue caracterizada en 1989 fue Bet v 1, derivado del polen del abedul (*Betula verrucosa*), siendo uno de los primeros alergenos sintetizados con tecnología recombinante. El estudio molecular permitió demostrar tanto su función biológica como una proteína relacionada a la patogénesis del grupo 10 (PR-10 por sus siglas en inglés) inducida por fitopatógenos y moléculas de señalización asociadas a la defensa de la planta como la homología con otros alergenos. La gran mayoría de los pacientes con alergia al polen del abedul presentan sensibilización a Bet v 1 y a los alergenos homólogos (PR-10) en árboles de la misma familia de *Betulaceae*: Aln g 1 del aliso, Cor a 1 de la avellana, Car b 1 del carpe, e incluso dentro del mismo orden filogenético de fagales: Fag s 1 del haya, que a 1 del encino (Tabla 5).³⁷

Tabla 5: Descripción de alérgenos derivados de pólenes de árboles.

Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Aln g 1	<i>Alnus glutinosa</i> (alisno) 	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	Alergia respiratoria Alérgeno mayor Sensibilización especie-específica Síndrome de reactividad cruzada aeroalérgeno-alimentos	ALEX (r) ISAC	P38948
Aln g 4		Polcalcina	Proteínas fijadoras de calcio Germinación del polen y crecimiento del tubo polínico	Alérgeno menor Marcador de reactividad cruzada	ALEX	O81701
Bet v 1	<i>Betula verrucosa</i> (abedul) 	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	Alergia respiratoria Alérgeno mayor, especie-específica Síndrome de reactividad cruzada aeroalérgenos-alimentos La inmunoterapia alérgeno-específica con extracto de polen de abedul mejora consistentemente síntomas respiratorios, y de manera inconsistente síntomas de alergia oral Evidencia reciente de inmunoterapia sublingual con Bet v 1 recombinante	ALEX (r) Euroimmun (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P15494
Bet v 2		Profilina	Proteína citosólica. Función: unión a la actina monomérica (actina G) esencial para la polimerización de actina para el movimiento celular, citoquinesis y señalización	Alérgeno menor Panalérgeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalérgeno-alimento	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	P25816
Bet v 4		Polcalcina	Proteínas fijadoras de calcio Germinación del polen y crecimiento del tubo polínico	Alérgeno menor Panalérgeno	(r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	Q39419
Bet v 6		Reductasa de isoflavonas	Respuesta al estrés Enzima que participa en la vía metabólica de las fitoalexinas isoflavonoide	Alérgeno menor Panalérgeno, reactividad cruzada aeroalérgeno-alimento	(r) ImmunoCAP ALEX	O65002
Cry j 1	<i>Cryptomeria japonica</i> (cedro/ciprés japonés) 	Pectato liasa	Función en maceración y descomposición del tejido vegetal, inhibe el papel de la pectina uniendo oligosacáridos en la hendidura al momento del crecimiento del tubo polínico	Alérgeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Indicación de ITA	(n) ISAC	P18632
Cup a 1	<i>Cupressus arizonica</i> (cedro/ciprés de Arizona/ciprés blanco) 	Pectato liasa	Función en maceración y descomposición del tejido vegetal, inhibe el papel de la pectina uniendo oligosacáridos en la hendidura al momento del crecimiento del tubo polínico	Alérgeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	Q9SCG9
Fag s 1	<i>Fagus sylvatica</i> (haya europea) 	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	Alergia respiratoria Alérgeno mayor, especie-específica Síndrome de reactividad cruzada aeroalérgenos-alimentos	ALEX	B7TWE6
Fra e 1	<i>Fraxinus excelsior</i> (fresno) 	Proteínas similares a Ole e1	Inhibidor de tripsina (participa en la germinación)	Alergia respiratoria Alérgeno mayor, especie-específica Principal representante de la familia Oleaceae en zonas templadas Marcador de fresno para inmunoterapia	ALEX	Q7XAV4
Ole e 1	<i>Olea europaea</i> (olivo) 	Familia Ole e 1	Inhibidor de tripsina (participa en la germinación)	Alergia respiratoria Alérgeno mayor, especie-específico Indicación de ITA Proteína más abundante del olivo y alérgeno más prevalente común en países mediterráneos y Norteamérica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P19963
Ole e 7		Sin clasificar	Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Alergia respiratoria Marcador de riesgo para reacción adverso con inmunoterapia	(n) ImmunoCAP (n) ISAC	P81430
Ole e 9		Beta-1,3-glucanasa y dominio X8	Proteína de defensa (PR-2)	Alergia respiratoria IgE 10-50% Alérgeno minoritario. Homología baja con otras glucanasas (trigo, sauce)	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q94G86

Continúa Tabla 5: Descripción de alérgenos derivados de pólenes de árboles.

Componente molecular (siglas)	Género–especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Pla a 1	<i>Platanus acerifolia</i> (sicomoro americano, plátano de Londres)	Inhibidor de la invertasa/inhibidor de metiltransferasa de pectina	Regulación del desarrollo de la fruta, el metabolismo de los carbohidratos y la extensión de la pared celular. También pueden participar en la defensa celular	Alergia respiratoria Alérgeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q8GT41
Pla a 2		Poligalacturonasa	Cataliza la hidrólisis del 1,4-D ácido galacturónico	Alergicidad en investigación	ALEX	Q6H9K0
Pla a 3		Superfamilia de prolaminas nsLTP tipo 1	Proteínas de transferencia de fosfolípidos entre vesículas y membrana celular y papel fundamental en defensa contra hongos y bacterias	Panalérgeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalérgeno-alimentos	ALEX (r) ISAC	Q14K71
Pho d 2	<i>Phoenix dactylifera</i> (palma datilera)	Profilina	Proteína citosólica. Función: unión a la actina monomérica (actina G) esencial para la polimerización de actina para el movimiento celular, citoquinesis y señalización	Alérgeno mayor-panalérgeno Alergia respiratoria Síndrome aeroalérgeno-alimento	ALEX	Q8L5D8
						

Para las oleáceas, Ole e 1 es el alérgeno especie-específica y familia-específico, ya que si bien la fuente alérgica es el polen del olivo, presenta homología importante y reactividad cruzada demostrada con Fra e 1,³⁸ Lig v 1 y Syr v 1 del fresno, aligustre y de la lila respectivamente. En la República Mexicana, el polen del fresno es uno de los principales causantes de exacerbación de alergia respiratoria, incluido el descontrol de asma en los meses de invierno en las ciudades con altitudes entre 1,100-2,600 metros sobre el nivel del mar. Hay otras especies no relacionadas taxonómicamente que cuentan con alérgenos homólogos de Ole e-1 en las que no se ha demostrado una reactividad cruzada clínicamente significativa con las oleáceas, por lo que deben considerarse parte del perfil de sensibilización de la otra fuente alérgica (Phl p 11 del pasto, Che a 1 del céñigo y Pla l 1 del llantén). Hay otros alérgenos del olivo que son clínicamente relevantes son Ole e 7, el cual pertenece a la familia de las proteínas de transferencia de lípidos (nsLTP) y que se ha reportado como marcador de gravedad³⁹ (con baja reactividad cruzada con otras nsLTP) y el Ole e 9, el cual se ha relacionado con efectos adversos asociados a ITA,⁴⁰ particularmente en la fase de incremento de dosis o el inicio de la fase de mantenimiento (debido a la variabilidad de su concentración en diferentes extractos comerciales) (Tabla 5).⁴¹

La alergia al polen del plátano de sombra puede identificarse con el perfil de sensibilización especie-específica a Pla a 1 y Pla a 2, mientras que la sensibilización a Pla a 3 (nsLTP) se debe con mayor frecuencia a reactividad cruzada. La alergia al polen de las cupresáceas adquiere relevancia en la época de polinización de los cedros, cipreses y tascates en meses de otoño e invierno en México. La sensibilización positiva a Cup a 1 o a Cry j 1 son marcadores especie-específicos e indicación de ITA en contacto clínica y geográficamente relevante del paciente. No es necesario determinar ambos, ya que presentan alta homología y se ha demostrado reactividad cruzada (Tabla 5).

Alergicidad

Bet v 1 es un alérgeno que ejemplifica la versatilidad que permite el abordaje molecular en los pacientes: representa un alérgeno especie-específico del abedul, pero por su homología con otras PR-10 también puede considerarse un alérgeno familia/orden-específico; a la vez es un marcador de reactividad cruzada, es decir, cuando un paciente con alergia respiratoria está sensibilizado a Bet v 1 u homólogos, está genuinamente sensibilizado al polen, es candidato a ITA hacia la fuente alérgica clínica y geográfica-

mente relevante y puede presentar reactividad cruzada frente a otros alérgenos PR-10 (ya sea tras el contacto ambiental vía respiratoria en época de polen o tras el consumo del alimento vía gastrointestinal). Se ha considerado a **Bet v 1** como un **sensibilizador primario en la dispersión molecular**, es decir, en cohortes de pacientes se demostró cómo desde muy temprana edad se sensibilizan a dicha molécula alérgica, y con el paso del tiempo se sensibilizan a otras de la misma fuente alérgica y de otras fuentes alérgicas.⁴²

El polen del aliso (*Alnus*) causa síntomas de rinitis alérgica de enero a febrero en 9-20% del total de pacientes con rinitis alérgica y asma en el noroeste de España. Los aeroalérgenos Aln g1 y Bet v1 pertenecen a la familia de proteínas PR-10 y están asociados a procesos de reactividad cruzada.⁴³ Debido a la fuerte reactividad cruzada de alérgenos dentro de los fagales, teóricamente la inmunoterapia con extractos de alérgenos que contienen Bet v 1 podría cubrir de manera efectiva las sensibilidades a todos los tipos de polen de los árboles Fagales. Esta reactividad cruzada también podría estar asociada al llamado síndrome polen-alimentos por sus siglas en inglés para *pollen food syndrome* (PFS). La sintomatología más común es la presencia de prurito, angioedema local en labios, boca y garganta inmediatamente después de comer algunas frutas y verduras por lo que ha recibido el nombre de síndrome de alergia oral (SAO). El SAO más frecuente se produce en los pacientes sensibilizados a Bet v1 al comer frutas de la familia de las rosáceas, principalmente la manzana.³⁷ El Aln g 4 puede representar un alérgeno de polen de alta reactividad cruzada, ya que se ha comprobado que el Aln g 4 comparte epítomos IgE con alérgenos de peso molecular similar a extractos naturales de polen de olivo, hierba timotea y hierba Bermuda. La relevancia biológica y clínica de la reactividad cruzada de los IgE se ha investigado mediante experimentos de liberación de histamina por los basófilos y pruebas de punción cutánea. El Aln g 4 purificado indujo una liberación de histamina de los basófilos específica y dependiente de la dosis en pacientes que contenían Abs IgE Aln g 4 reactivos y que padecían alergia al polen de diversas plantas (árboles, hierbas, maleza), confirmando así la relevancia clínica de la reactividad cruzada de IgE. El Aln g 4 representa una importante estructura diana para la IgE reactiva cruzada Abs de los pacientes que sufren alergia al polen de muchas especies de plantas no relacionadas. Por lo tanto, puede utilizarse con fines de diagnóstico para explicar y predecir los síntomas en individuos que sufren alergia al polen de plantas no relacionadas botánicamente. A partir del conocimiento del reconocimiento de IgE dependiente de la conformación de Aln g 4 y de las áreas epitópicas implicadas en la unión de los Ab, puede ser posible generar variantes recombinantes hipoalérgicas de Aln g 4 para una inmunoterapia específica.⁴⁴

El polen de la especie *Fraxinus* se ha encontrado entre los más dominantes entre enero y abril en Madrid, España. Cerca de 80% de los pacientes sensibilizados al fresno tiene una IgE específica a Fra e 1.^{45,46} Se le considera dentro de los alérgenos más comunes como causante de asma, rinitis y conjuntivitis alérgica. El polen del fresno a través de su alérgeno Fra e 1 es considerado como principal sensibilizador a la familia de las proteínas similares a Ole e1, ya que se ha encontrado que en algunas poblaciones de pacientes sensibilizados al polen del Olivo con pruebas cutáneas positivas en zonas donde no existe este tipo de árbol.⁴⁷

En cuanto al polen de la palmera datilera, Pho d 2 es un alérgeno importante, ya que es responsable de más de 70% de la reactividad IgE al extracto de polen de la palmera datilera. Éste ha sido identificado como una potente fuente de alérgenos, con tasas de sensibilización entre pacientes respiratorios que oscilan entre 25% en Arabia Saudita, 18.9% en España, 40% en la India, 22.43% en Indonesia y con mayor incidencia entre los residentes de las comunidades rurales. Los granos de polen de palma datilera son los aeroalérgenos predominantes en las regiones tropicales y subtropicales y la sensibilización a este polen ha demostrado ser una causa impor-

tante de polinosis en estas regiones pudiendo considerarse una causa importante de enfermedades alérgicas en estas regiones. El polen de palmera es capaz de inducir sensibilizaciones mediadas por IgE y por tanto, susceptibles de producir enfermedades alérgicas como rinitis, conjuntivitis, asma. El contenido de profilina es muy alto, incluso cuantificado hasta 18.7 mg de proteína, que representa el mayor contenido de profilina en el aire es el mayor contenido de profilina encontrado entre varias especies de plantas, lo que produce una alta presencia de profilina en el aire que podría inducir una fuerte sensibilización en algunos pacientes. Debido a que las profilinas se han identificado como alergenitos menores en varias especies vegetales de árboles, hierbas, malezas, frutas y verduras, se han descrito como un panalergeno, ya que los pacientes sensibilizados a profilinas reaccionan característicamente a una amplia gama de alergenitos inhalados y alimentarios. Se han notificado casos de alergia a los frutos dátiles y en los sueros de estos pacientes alérgicos a la fruta se han reconocido sensibilización al polen de la palmera, considerándose como alergenitos comunes. La IgE dirigida contra Pho d 2 tiene una fuerte reactividad cruzada con otras profilinas como las del polen del olivo y del pasto Timothy, por otro lado el polen de dátil reacciona de forma cruzada con los extractos de polen de hierba Bermuda, artemisia, centeno, hierba Timothy y *Acacia longifolia*. Recientemente, se han descrito reacciones cruzadas entre los alergenitos del polen de dátiles y los alimentos implicados en el síndrome de alergia oral.^{48,49}

Reactividad cruzada

Debido a la homología entre el polen de diferentes especies de árboles, la reactividad cruzada puede ser entre un tipo y otro de polen o entre polen y alimentos vegetales. Los pacientes pueden presentar síndrome aeroalergenitos-alimentos cuando están sensibilizados a Bet v 1, característicamente síntomas leves, locales en época de polinización tras la ingesta de alimentos que también contienen homólogos de Bet v 1.

Hay alergenitos del abedul que pertenecen a familias de panalergenitos como las profilinas (Bet v 2) y las polcalcinas (Bet v 4) que pueden ocasionar reactividad cruzada con otras especies. Su relevancia clínica en alergia respiratoria no se ha establecido, pero su identificación tiene un papel importante para revocar el diagnóstico de “polisensibilización” en diagnóstico por prueba cutánea o IgE específica a los extractos alérgicos (que en realidad es una sensibilización a panalergenitos y reactividad cruzada). Las profilinas también están implicadas en síndromes de reactividad cruzada aeroalergenitos-alimentos.

Alcances de la alergia molecular

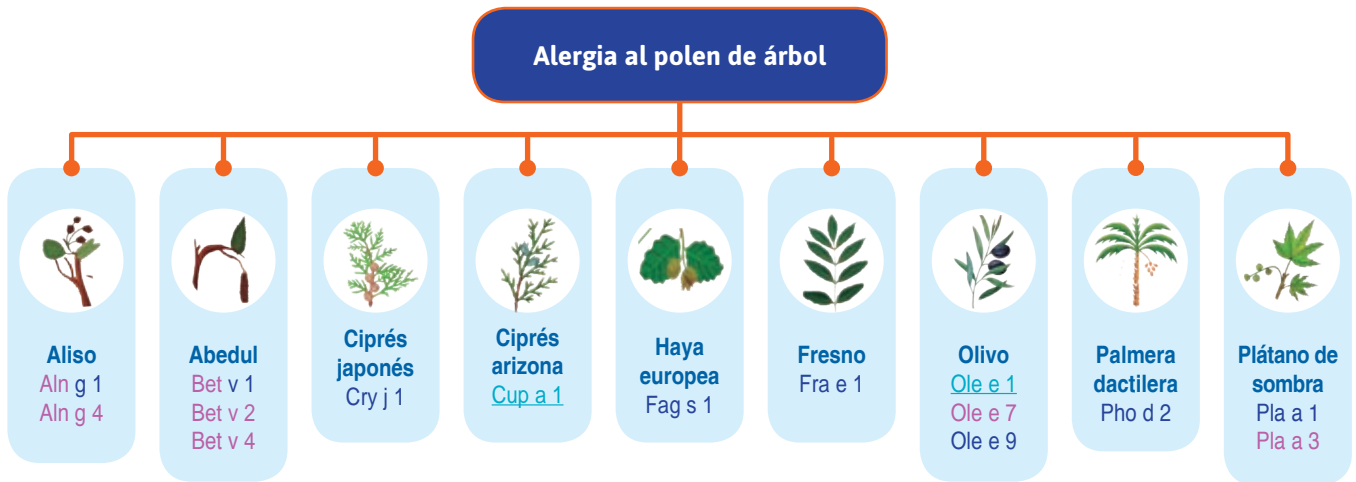
En modelos experimentales se ha demostrado la eficacia de la ITA basada en el alergenito Ole e 1.⁵⁰ Para Bet v 1 se llevaron a cabo estudios clínicos fase II y III.

También se ha comprobado la eficacia del uso de anticuerpos neutralizantes (IgG4) dirigidos hacia Bet v 1 en modelos experimentales⁵¹ y actualmente se están llevando a cabo estudios clínicos fase III.⁵²

1. 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 5).

Puntos clínicos clave





Alergenos especie-específicos

Marcador especie-específico y además alérgeno de alta reactividad cruzada entre especies relacionadas ontológicamente (Bet v 1)

Marcador de reactividad cruzada: síndrome de reactividad cruzada polen-alimentos con otras fuentes alérgicas que contengan otras PR-10, nsLTP, [profilinas](#) (Bet v 2)

En paciente polisensibilizado a árboles + pastos + malezas = descartar sensibilización a polcalcinas (Bet v 4, Phl p 7, Art v 5)

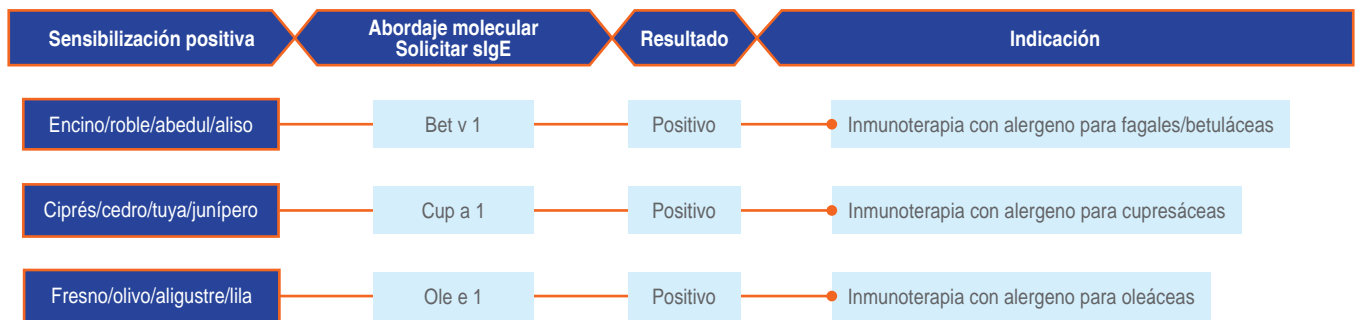


Figura 5: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al polen de árbol y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

2.2. Fuente alérgica: pastos

Descripción general

Todos los pastos pertenecen a la misma familia botánica de las Poaceae, por lo que son también denominados como poáceas o gramíneas. Dependiendo del área geográfica y del clima, se subdividen en pastos de clima templado (subfamilia *Pooideae*) o de clima cálido (subfamilias *Ehrhartoideae*, *Arundinoideae*, *Chloridoideae*). Aunque en la actualidad la siembra de distintas especies de pastos ha sido globalizada y no corresponden al clima original. En la República mexicana se registra la presencia de 11 subfamilias, de éstas, las que abarcan el mayor número de especies son Poaceae: *Panicoideae* (482 especies), *Chloridoideae* (348) y *Pooideae* (260); se destacan 10 géneros (*Muhlenbergia*, *Paspalum*, *Bouteloua*, *Panicum*, *Eragrostis*, *Sporobolus*, *Aristida*, *Digitaria*, *Festuca*, *Setaria*, *Paspalum*, *Festuca*, *Agrostis*, *Poa* y *Cynodon*). Todas distribuidas a lo largo del país: *Chloridoideae* especialmente en las zonas cálidas y secas, *Panicoideae* en regiones cálidas y húmedas y *Pooideae* en zonas templadas; la

mayor riqueza agrostológica en Chiapas, Veracruz, Oaxaca, Jalisco, Puebla y Estado de México. Comprenden una de las familias de angiospermas más grandes y contienen muchas especies cultivadas y ampliamente distribuidas que producen polen y granos alérgicos.⁵³ El uso principal es como fuente de alimento para el ganado y para decoración de jardines. Los alérgenos del pasto se dividen en grupos de acuerdo a grupos en el orden en que fueron descubiertos y a la función biológica. Los que más se han estudiado y se encuentran comercialmente disponibles son los derivados del *Phleum pratense*: también conocido como pasto timoteo o “Timothy” (denominado así por el granjero quien, a principios del siglo XVIII promovió su cultivo en EE.UU). El polen de gramíneas se encuentra entre las fuentes de aeroalérgenos más importantes en todo el mundo, afectan a más de 25% de la población, provocan rinoconjuntivitis alérgica y asma en pacientes sensibilizados.⁵⁴ Una gran cantidad de especies de gramíneas liberan su polen en altas concentraciones durante la temporada de lluvias, lo que provoca polinosis.

Alergenos




Los alérgenos del grupo 1 (Phl p 1, Cyn d 1), cuya sensibilización está presente en la mayoría de los pacientes con alergia al pasto, se consideran marcadores especie-específica (y podría adjudicarse el término familia-específica), ya que se ha demostrado alta reactividad cruzada entre especies de poáceas. En la alergia al pasto se ha considerado a **Phl p 1 como sensibilizadores primarios en la dispersión molecular**, es decir, en cohortes de pacientes se demostró cómo desde muy temprana edad, se sensibilizan a dichas moléculas alérgicas, con el paso del tiempo se sensibilizan a otras de la misma fuente alérgica y de distintas fuentes alérgicas.⁵⁵ Tras el estudio de la dispersión molecular de los alérgenos del pasto, se ha propuesto la hipótesis de indicar ITA desde edades tempranas como una estrategia “preventiva” de la dispersión molecular y de la polisensibilización y polialergia. Por otro lado, ha surgido la inquietud de conocer si el perfil de sensibilización basado en moléculas coincide con el contenido de los alérgenos utilizados para ITA.⁵⁶

Hay alérgenos de los pastos que son marcadores de sensibilización a las subfamilias como Cyn d 1 para *Chloridoideae* y Phl p 5 para *Pooideae*,⁵⁴ por lo que se recomienda su determinación como parte del abordaje diagnóstico de los pacientes y sobre todo para orientar la selección de los alérgenos presentes en la ITA. En México abundan pastos tanto de clima cálido (tropical y subtropical) como templado. Hay alérgenos que pertenecen a familias de panalérgenos como las polcalcinas (Phl p 7) y las profilinas (Phl p 12), que pueden ocasionar reactividad cruzada con otras especies no relacionadas (ejemplos son profilinas de polen como Pho d 2 de la palma datilera, Hev b 8 del látex, Mer a 1 del mercurial, Bet v 2 y polcalcinas de polen como Aln g 4 del aliso y Bet v 4 del abedul). Hay alérgenos que unen hidratos de carbono (Phl p 4), por lo que en los pacientes se demostrará una gran positividad en el perfil de sensibilización al extracto total (prueba cutánea o IgE específica al pasto) y recientemente se ha descrito que representa un marcador temprano de alergia al pasto (*Tabla 6*).⁵⁵

Alergenicidad

La sensibilización a alérgenos del grupo 1 (Phl p 1) de los pastos corrobora una alergia genuina y para la mayoría de los pacientes representará el inicio de la dispersión molecular hacia otros alérgenos derivados del pasto. Teniendo confirmada esta sensibilización y en contexto de relevancia clínica, se puede considerar al paciente candidato para recibir ITA. En un pequeño porcentaje de pacientes, la sensibilización al grupo 1 será negativa y estará indicado definir la sensibilización al grupo 5 (Phl p 5) antes de descartar alergia

Tabla 6: Descripción de alérgenos derivados de los pólenes de pastos (gramíneas).

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie que lo contiene (nombre común)	Familia de proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): r: recombinante n: natural	UniProt
Cyn d 1	<i>Cynodon dactylon</i> (pasto Bermuda) 	Beta-expansina (grupo 1 alérgenos del pasto)	Glucoproteínas no proteolíticas. Constituye hasta 10% del total del polen	Marcador de sensibilización genuina a pastos 90% de los pacientes alérgicos al polen de pastos están sensibilizados Alto índice de reactividad cruzada entre todas las especies de pasto	(n) ImmunoCAP (n) ISAC ALEX	O04701
Lol p 1	<i>Lolium perenne</i> (césped inglés) 	Beta-expansina (grupo 1 alérgenos del pasto)	Glucoproteínas no proteolíticas. Constituye hasta 10% del total del polen	Marcador de sensibilización genuina a pastos 90% de los pacientes alérgicos al polen de pastos están sensibilizados Alto índice de reactividad cruzada entre todas las especies de pasto	ALEX	P14946
Phl p 1		Beta-expansina (grupo 1 alérgenos del pasto)	Glucoproteínas no proteolíticas. Constituye hasta 10% del total del polen	Marcador de sensibilización genuina a pastos 90% de los pacientes alérgicos al polen de pastos están sensibilizados Alto índice de reactividad cruzada entre todas las especies de pasto	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	Q40967
Phl p 2		Similar a las beta-expansinas (grupo 2 alérgenos del pasto)	Función indeterminada	Alergeno mayor en pastos de clima templado Entre los grupos 2 y 3 hay gran homología, por lo que se catalogan juntos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P43214
Phl p 4		Proteína similar a la enzima de puentes de berberina (grupo 4 alérgenos del pasto)	Proteínas que funcionan como oxidasas en la síntesis de metabolitos específicos del polen	Phl p 4 puede ser glucosilado por CCD, lo que disminuye su relevancia en el diagnóstico de alergia a pastos, pero es marcador de sensibilización a CCD Es un marcador temprano de diseminación molecular	(n) ImmunoCAP (n) ISAC	Q5ZQK5
Phl p 5		Ribonucleasa (grupo 5 alérgenos del pasto)	Proteínas citoplasmáticas que se encargan de la degradación de ARN	Marcador de sensibilización genuina a pastos templados Alto índice de reactividad cruzada con subfamilias	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	Q40960
Phl p 6		Grupo 6 alérgenos del pasto	No definido	Alta reactividad cruzada con Phl p 5	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P43215
Phl p 7		Polcalcinas (grupo 7 alérgenos del pasto)	Proteína de unión a calcio	Panalergeno Marcador de gravedad, predictor de asma Reactividad cruzada con múltiples árboles y malezas	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	O82040
Phl p 11		Ole e 1-like (grupo 11 alérgenos del pasto)	Polipéptido ácido, inhibidor de tripsina	Baja reactividad cruzada con Ole e 1-like de otros pólenes diferentes a las poáceas	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q8H6L7
Phl p 12		Profilina (grupo 12 alérgenos del pasto)	Proteína de unión a actina	Panalergeno Reactividad cruzada con múltiples árboles y malezas	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	P35079

a pastos. La sensibilización a Phl p 12 se correlaciona con el desarrollo de síndrome de alergia oral con alimentos ricos en profilina. La sensibilización a Phl p 7 y un contexto clínicamente relevante ha demostrado un fenotipo de mayor gravedad al desarrollo de asma alérgica en los pacientes.

Es importante resaltar que más de 50% de las calorías consumidas por el hombre provienen de los pastos en formas diariamente consumidas como maíz, arroz, cereales como trigo y avena, entre muchos otros. Un paciente con alergia respiratoria a los pastos puede presentar sensibilización a dichos alimentos, aunque si no presenta ningún dato clínico inmediato después de su ingesta (alergia mediada por IgE) no debe indicarse ninguna dieta restrictiva, ya que no está justificado.

La introducción de la alergología molecular, medición de la reactividad de IgE a alérgenos recombinantes con pureza y actividad biológica definidas, permite diagnosticar sensibilización genuina frente a reacción cruzada con alta especificidad y así identificar pacientes para inmunoterapia específica.⁵⁷ Phl p 1 se considera un marcador de sensibilización genuina a gramíneas y recientemente también se propuso como “molécula iniciadora” para la alergia al polen del pasto Timothy (sensibilización a la subfamilia *Pooideae*). El segundo alérgeno principal de las gramíneas, Phl p 5 proporciona resultados fiables de sensibilización genuina a la subfamilia *Pooideae*, además de Phl p 2 y Phl p 6. Cyn d 1 el principal alérgeno del pasto Bermuda se considera como marcador de sensibilización genuina a la subfamilia *Chloridoideae*. La sensibilización primaria al pasto Bermuda está indicada cuando los niveles específicos de IgE a Cyn d 1 superan la unión de IgE a Phl p 1 y alta reactividad de IgE a Cyn d con Phl p 5 no detectable.⁵⁸

Reactividad cruzada

Se ha demostrado una elevada reactividad cruzada entre todas las diferentes especies de pastos, ya que todas pertenecen a la misma familia botánica. También se ha demostrado reactividad cruzada con alimentos vegetales que contienen panalérgenos presentes en el pasto (profilina). La sensibilización a panalérgenos Phl p 7 y Phl p 12 no es indicativa de una reactividad genuina al polen de gramíneas, sino marcador de reactividad cruzada con otras fuentes de plantas^{59,60} (Cap 8, Figura 3A-C).

1. La mayor parte de los pacientes están sensibilizados a grupo 1/2 y/o 5/6.
2. Los extractos para ITA tienen mayoritariamente alérgenos grupo 5/6.
3. El abordaje molecular puede realizarse basándose en *Phleum pratense*, pueden considerarse marcadores de sensibilización de las otras especies de pastos debido a la reactividad cruzada.
4. Se recomienda no realizar pruebas de sensibilización alérgica a alimentos (particularmente cereales, frutas y verduras) cuando no se presenta una clínica que se correlacione, ya que se puede confundir la interpretación por falsa positividad debida a reactividad cruzada.
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 6).

Puntos clínicos clave

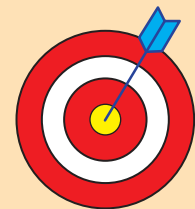
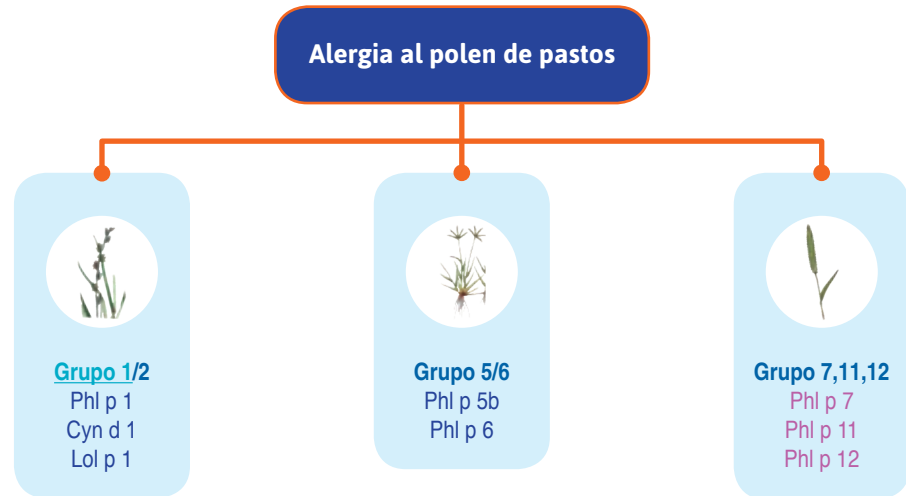


Figura 6:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al polen de pasto (gramíneas) y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

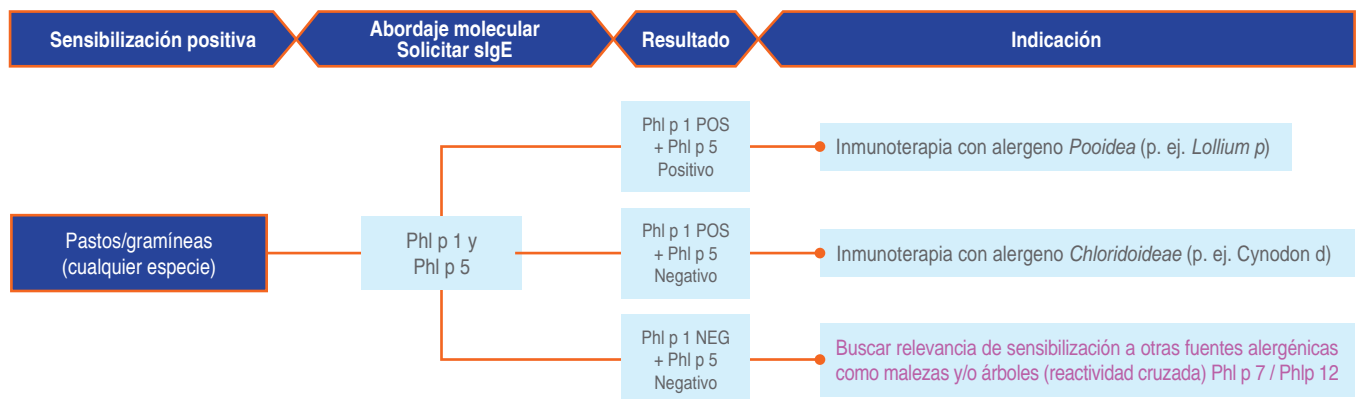


Sensibilización a alérgenos especie-específicos grupo 1/2 y grupo 5/6

Alta reactividad cruzada entre grupos alérgicos de todos los pastos, por lo que se sugiere realizar abordaje basado en *Phleum pratense*. Beta expansinas (grupo 1) y ribonucleasa (grupo 5)

Marcador de reactividad cruzada: síndrome de reactividad cruzada polen-alimentos con otras fuentes alérgicas que contengan otras profilina (Phl p 12), inhibidor de tripsina (Phl p 11)

En paciente polisensibilizado a árboles + pastos + malezas = descartar sensibilización a policalcinas (Phl p 7, Aln g 4, Bet v 4, Art v 5)





2.3. Fuente alérgica: malezas

Descripción general

El término “maleza” describe plantas fuera del orden de los árboles y gramíneas, se refiere a plantas que han sido utilizadas como hierbas culinarias, plantas medicinales así como plantas vegetales invasoras. En particular crecen entre plantas cultivadas, privándolas de espacio, luz y nutrientes. Se encuentran en la clase de dicotiledóneas y clasificadas en familias de *Asteraceae*, *Urticaceae*, *Plantaginaceae*, *Euphorbiaceae* y *Amaranthaceae*.⁶¹ Las malezas son conocidas coloquialmente como “malas hierbas”, ya que crecen de forma silvestre, indeseable u oportunista, invadiendo los recursos necesarios para el óptimo crecimiento de otras plantas. A pesar de que derivan de diferentes familias botánicas, sólo algunas se han identificado como fuentes alérgicas cuyos alérgenos pertenecen a familias de panalérgenos y presentan relación interespecies. El ciclo de vida de las malezas es generalmente corto (de meses a uno o dos años) desde la germinación hasta la producción de semillas. Sin embargo, las distintas especies tienen la particularidad de germinar bajo diferentes ambientes, ya que tienen una gran adaptabilidad y capacidad de producir gran cantidad de semillas y que éstas se dispersen a través de largas distancias; muchas son cultivadas para la industria

Tabla 7: Descripción de alérgenos derivados del polen de las malezas.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Amb a 1	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (ambrosia)	Pectato liasa	Enzimas involucradas en la maceración, descomposición y ablandamiento del tejido. Durante el desarrollo del polen, implicadas en la degradación de pectina para la formación del tubo polínico	Alergeno mayor Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P27759
Amb a 4		Defensinas	También denominadas γ -thioninas, las defensinas tienen un dominio C terminal contiene residuos de hidroxiprolina que son modificados por O-glicanos que participan en la unión de la IgE	Alergeno mayor Indicación de ITA	ALEX	D4IHC0
Art v 1	<i>Artemisia vulgaris</i> (artemisa)	Defensinas	Sensibilizador primario/alérgeno principal	Alergeno mayor Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	Q84ZX5
Art v 3		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Marcador de reactividad cruzada con alimentos que contengan nsLTP	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P0C088
Can s 3	<i>Cannabis sativa</i> (cáñamo, marihuana)	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Aún en investigación	ALEX	W0U0V5
Che a 1	<i>Chenopodium album</i> (pie de ganso)	Familia Ole e 1	Familia Ole e 1	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (r) ISAC	Q8LGR0
Mer a 1	<i>Mercurialis annua</i> (mercurial)	Profilina	Proteína de unión a actina	Es hasta ahora el único alérgeno identificado del mercurial y, debido a la amplia reactividad cruzada de IgE con otras profilinas, no debe considerarse un alérgeno único para esta fuente Panalérgeno Reactividad cruzada con múltiples árboles y pastos	ALEX (r) ISAC	O49894
Par j 2	<i>Parietaria judaica</i> (hierba ratonera)	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Indicación para inmunoterapia/marcador de LTP. Marcador altamente específico para la sensibilización parietaria	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P55958
Pla l 1	<i>Plantago lanceolata</i> (lantén)	Familia Ole e 1	Familia Ole e 1	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P82242
Sal k 1	<i>Salsola kali</i> (rodadora)	Pectina-metilesterasa	Alergia respiratoria	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P83181

alimentaria. Por otro lado, se consideran plantas indeseables por antiestéticas y generalmente son taladas, por lo que se interrumpe su ciclo de vida. En México, las asteráceas (ambrosía, artemisia, *Helianthus* y *Parthenium*) se encuentran distribuidas en todo el país; en el caso de la ambrosía tendremos una distribución en casi toda América, y es por eso que se considera una de las malezas con mayor desencadenante de alergia.⁶²

Alergenos

Los principales alergenos de las malezas se dividen en cuatro grupos principales: pectato liasas, proteínas similares a defensinas, proteínas similares a Ole e 1 y proteínas de transferencia de lípidos no específicos (nsLTP), también se describen los panalergenos profilina y polcalcina alta reactividad cruzada. Se consideran alergenos mayores y marcadores de sensibilización primaria⁶³ y en caso de correlacionar clínica y geográficamente, indicación para ITA que incluya a los alergenos: Amb a 1 de ambrosía, Art v 1 de artemisia, Par j 1 de parietaria, Che a 1 de chenopodium, Sal k 1 de salsola, Pla l 1 de plantago. Por otro lado, son clasificados como panalergenos la profilina del mercurial (Mer a 1) y las nsLTP de artemisia (Art v 3), parietaria (Par j 2) y cannabis (Can s 3), por lo que la sensibilización puede explicar la presencia tanto de síntomas respiratorios tras exposición al polen como síntomas gastrointestinales tras ingesta de alimentos que contengan tanto profilinas como nsLTP (Tabla 7).

Alergenicidad

La exposición al polen de las malezas y la subsecuente sensibilización en pacientes atópicos impacta clínicamente en el desarrollo de alergia respiratoria.

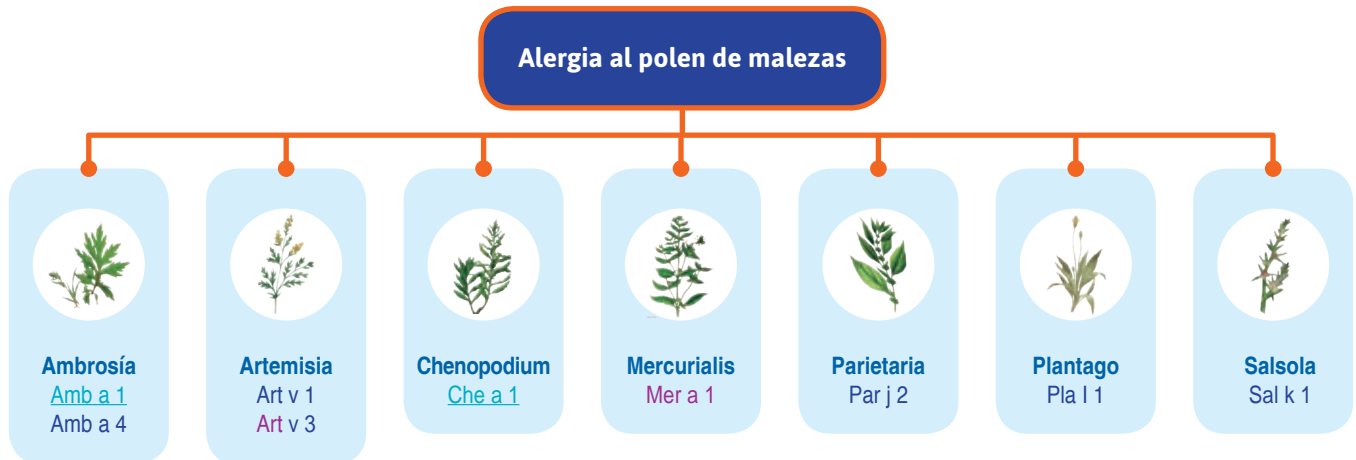
Reactividad cruzada

Se han descrito muchas especies de malezas, la reactividad cruzada entre ellas es limitada y se fundamenta en la familia de proteínas alergénicas a la que pertenecen. Amb a 1 (alergeno mayor de ambrosía) es una pectato liasas que presenta reactividad cruzada parcial con Art v 6 (alergeno menor de artemisia). Art v 1 (alergeno mayor de artemisia) presenta reactividad cruzada con Amb a 4 (alergeno menor de ambrosía). En tanto que Art v 3 (la nsLTP de artemisia) presenta reactividad cruzada con nsLTP de alimentos y otras especies de malezas como Par j 2 y Amb a 6. Pla l 1 es la proteína similar a Ole e 1; sin embargo, no se ha demostrado una reactividad cruzada con otros alergenos pertenecientes a la misma familia.

Puntos clínicos clave



1. Se ha demostrado reactividad cruzada entre diferentes malezas, por lo que el abordaje molecular puede basarse o no en la presencia de IgE específica a los marcadores de sensibilización especie-específica, si se documentan positivos aunado a la relevancia clínica y geográfica, podrán considerarse parte del contenido de la inmunoterapia con alergeno; en caso negativo se descarta.
2. 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).



Sensibilización a alérgenos especie-específica, Par j 2 nsLTP con muy baja reactividad cruzada con otras nsLTP
 Amb a 4 / Art v 1 (defensinas) cierta reactividad cruzada
 Art v 3 buscar síndrome nsLTP
 Marcador de reactividad cruzada: (Mer a 1 profilina)

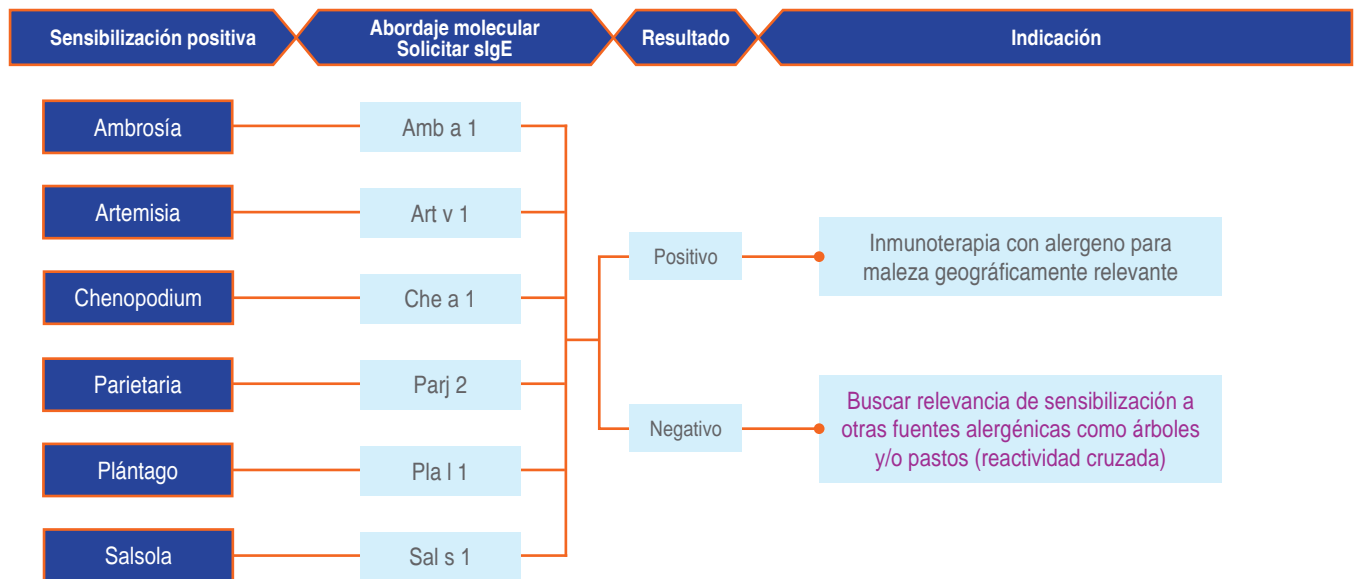
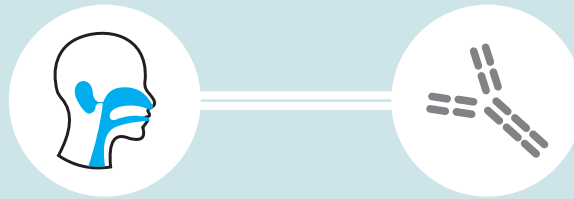


Figura 7: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al polen de las malezas y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Caso clínico alergia respiratoria 1

Otorrinolaringología / Alergología

Alejandro Jiménez-Chobillon, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo*



Paciente femenino adolescente de 15 años de edad. Antecedentes de alergia familiar por rama materna. Refiere iniciar padecimiento actual a partir de los ocho años de edad, con síntomas nasales principalmente prurito nasal, congestión y obstrucción importante, estornudos, y descarga nasal posterior. Asociado a prurito ocular e irritación conjuntival. Al interrogatorio dirigido, periodo menstrual sin relación con exacerbación de síntomas. Cursa con periodos de exacerbación con síntomas principalmente de noviembre a febrero en la Ciudad de México.

Exploración física: cornetes hipertróficos, pálidos, secreción hialina, hipertrofia adenoidea residual, pliegues de Dennie Morgan a nivel palpebral, pliegue nasal (saludo alérgico). Olfato nasal normal. Otoscopia normal. Se le realiza endoscopia nasal: ausencia de pólipos a nivel de meatos medios y corredores olfatorios. Degeneración polipodea de la cola de los cornetes. Murmullo vesicular normal. Adecuada entrada y salida de aire, sin fenómenos agregados. Espirometría prebroncodilatador y postbroncodilatador sin evidencia de obstrucción bronquial.

Diagnóstico: rinoconjuntivitis alérgica moderada-grave, parcialmente controlada con medicamentos combinados con esteroide tópico nasal, antihistamínicos sistémicos y descongestivos. Se solicita perfil de sensibilización alérgica:

Pruebas cutáneas: positivas a mezcla de pastos 5 mm, fresno 7 mm, aligustre 6 mm, ciprés 4 mm, aliso 5 mm.

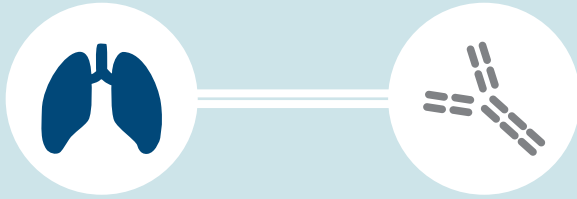
Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): Bet v1: 0.01, Bet v2: 1.1, Bet v 4 0.98, Ole e 1: 2.8, Phl p 1: 0.11, Phl p 5: 0.01, MUXF3 0, Cup a 1 4.7.

Conclusión: paciente con rinoconjuntivitis alérgica moderada-grave, con buen apego a tratamiento sin mejoría total. El estudio molecular muestra positividad para los alérgenos especie-específicos de las oleáceas y cupresáceas explicándose la positividad del aliso y pastos en pruebas cutáneas por reactividad cruzada con profilinas y polcalcinas. Se considera candidata a manejo con inmunoterapia alérgica específica para fresno y ciprés (clínica y geográficamente relevantes).

Caso clínico alergia respiratoria 2

Neumología/ Alergología

María del Carmen Cano-Salas, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo*



Paciente escolar masculino de nueve años de edad, originario de la Ciudad de México.

Diagnósticos: rinitis alérgica intermitente modera-grave, asma alérgica parcialmente controlada, y síndrome de alergia oral con manzana y sandía. Periodicidad: cursa con periodos de exacerbación de síntomas principalmente de mayo-agosto en la Ciudad de México.

Abordaje diagnóstico: espirometría que demuestra obstrucción leve al flujo aéreo (FEV_1/FVC de 65% y FEV_1 de 79%), con reversabilidad. En estudios de laboratorio se evidencia eosinofilia periférica ($370/mm^3$), IgE total elevada (560 kUA/L).

Evolución: en el último año haber acudido al servicio de urgencias por crisis asmática en junio; se demuestra asma mal controlada con variabilidad de 20% del flujo espiratorio pico diario, por lo que se ajustó tratamiento a un paso 3 (GINA). Debido a su importante asociación estacional y a la necesidad de incrementar tratamiento sintomático se solicitó perfil de sensibilización alérgica.

Pruebas cutáneas: positivas a pastos: *Lolium perenne* (5 mm), *Phleum pratense* (6 mm), *Cynodon dactylon* (5 mm), *Fraxinus excelsior* (4 mm), *Quercus robur* (5 mm), *Alnus glutinosa* (5 mm), *Cupressus arizonica* (4 mm).

Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): Phl p 1 6.12, Phl p 5 2.6, Phl p 12: 3, Ole e 1: 0.95, Cup a 1 negativo, Bet v 1 negativo.

Conclusión: paciente sensibilizado a alérgenos especie-específicos para el polen de pastos y oleáceas. La positividad en pruebas cutáneas para el aliso y ciprés es causada por reactividad cruzada a la profilina (Phl p 12), lo mismo para el síndrome de alergia oral. Una vez completamente controlado el asma, se considera que el paciente puede iniciar inmunoterapia con alérgeno seleccionando *Phleum pratense* y *Fraxinus excelsior*. Se corrobora técnica del uso de inhaladores y adherencia al tratamiento para continuar con un control adecuado.

REFERENCIAS

1. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(6):565-570. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328364f4c6>
2. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, Mosges R, Arias-Cruz A, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 20. Available in: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-20>
3. Thomas WR. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergol Int*. 2015;64(4):304-311. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.004>
4. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R, et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(3):253-262. Available in: <https://doi.org/10.1159/000337654>
5. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):541-549.e8. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.014>
6. Santos da Silva E, Asam C, Lackner P, Hofer H, Wallner M, Silva Pinheiro C, et al. . Allergens of *blomia tropicalis*: an overview of recombinant molecules. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(4):203-214. Available in: <https://doi.org/10.1159/000464325>
7. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonesca F. Oral mite anaphylaxis (pancake syndrome) also observed in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 May;96(5):755-756. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61079-4](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61079-4)
8. Campana R, Dzoro S, Mittermann I, Fedenko E, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):269-277. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000378>
9. López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-López A, Del Rivero-Hernández L, Segura-Méndez N. Frecuencia de sensibilización a ácaros, cucaracha y camarón en adultos con alergia respiratoria. *Revista Alergia México*. 2014;61:59-64.
10. Eggleston PA. Cockroach allergy and urban asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(2):389-390.
11. Glesner J, Filep S, Vailes LD, Wünschmann S, Chapman MD, Birrueta G, et al. Allergen content in German cockroach extracts and sensitization profiles to a new expanded set of cockroach allergens determine in vitro extract potency for IgE reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1474-1481.e8.
12. Pomés A, Glesner J, Calatroni A, Visness CM, Wood RA, O'Connor GT, et al. Cockroach allergen component analysis of children with or without asthma and rhinitis in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):935-944. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.036>
13. Oseroff C, Sidney J, Tripple V, Grey H, Wood R, Broide DH, et al. Analysis of T cell responses to the major allergens from German cockroach: epitope specificity and relationship to IgE production. *J Immunol*. 2012;189(2):679-688. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200694>
14. Sarinho E, Sarinho FW, Sole D. Allergy to cockroaches: the need for standardization of extracts for clinical practice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014;133(2):AB241.
15. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
16. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):616-25. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.026>
17. Schoos AM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2021;147(4):1164-1173. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.640>
18. Patelis A, Gunnbjornsdottir M, Alving K, Borres MP, Hogman M, Janson C, Malinovsky A. Allergen extract vs. component sensitization and airway inflammation, responsiveness and new-onset respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(5):730-740. Available in: <https://doi.org/10.1111/cea.12607>
19. Matsui EC, Eggleston PA, Breyse PN, Rand CS, Diette GB. Mouse allergen-specific antibody responses in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):910-915. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.663>
20. Dhami S, Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):350-355.
21. Uriarte SA, Gronlund H, Wintersand A, Bronge J, Sastre J. Clinical and Immunologic Changes due to Subcutaneous Immunotherapy With Cat and Dog Extracts Using an Ultrarush Up-Dosing Phase: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(2):133-140. doi: 10.18176/jiaci.0656.
22. Shamji MH, Singh I, Layhadi JA, Ito C, Karamani A, Kouser L, et al. Passive Prophylactic Administration with a single dose of anti-Fel d 1 monoclonal antibodies REGN1908-1909 in Cat allergen-induced allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(1):23-33. doi: 10.1164/rccm.202011-4107OC.

23. Satyaraj E, Gardner C, Filipi I, Cramer K, Sherrill S. Reduction of active Fel d1 from cats using an antiFel d1 egg IgY antibody. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(2):68-73. doi: 10.1002/iid3.244.
24. González JPS, Hernández EB, Abellán AC, Peñalver-Mellado M. Immunogenicity of a new allergoid from *Felis domesticus*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):612-618. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.008.
25. Calzada D, Aranda T, M Gallego G, Escutia MR, Balsa D, Álvarez J, et al. Immunological mechanisms involved in the human response to a dog dander allergoid. *Mol Immunol*. 2022;145:88-96. doi: 10.1016/j.molimm.2022.02.020.
26. Satyaraj E, Wedner HJ, Bousquet J. Keep the cat, change the care pathway: A transformational approach to managing Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy*. 2019;74 Suppl 107(Suppl 107):5-17. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.14013>
27. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Ibarra-Chávez JA, Elizondo-Villarreal B, Rivero-Arias DM, Salinas-Díaz MR. Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(2):143-53. doi: 10.29262/ram.v63i2.161.
28. Suárez-Gutiérrez M, Macías-Garza JE, López-Ortiz DJ, Fuentes B, Álvarez-Cardona A. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(4):388-393. doi: 10.29262/ram.v66i4.634.)
29. Grinn-Gofron A, Strzelczak A. Changes in concentration of *Alternaria* and *Cladosporium* spores during summer storms. *Int J Biometeorol* 2013;57:759-768.
30. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:110-122.
31. Kespohl S, Raulf M. Mould allergens: Where do we stand with molecular allergy diagnostics?: Part 13 of the series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2014;23(4):120-125. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0014-4>
32. Zukiewicz-Sobczak W, Sobczak P, Krasowska E, Zwolinski J, Chmielewska-Badora J, Galinska EM. Allergenic potential of moulds isolated from buildings. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20:500-503.
33. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Cramer R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:988-993.
34. Luo W, Hu H, Wu Z, Wei N, Huang H, Zheng P, et al. Molecular allergen sensitization of *Aspergillus fumigatus* between allergic bronchopulmonary aspergillosis and *A fumigatus*-sensitized asthma in Guangzhou, Southern China. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23448.
35. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
36. Sedghy F, Varasteh AR, Sankian M, Moghadam M. Interaction between air pollutants and pollen grains: the role on the rising trend in allergy. *Rep Biochem Mol Biol*. 2018;6(2):219-224.
37. Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A, Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019;74(7):1237-1248. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.13758>
38. Palomares O, Swoboda I, Villalba M, Balic N, Spitzauer S, Rodríguez R, et al. The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to Oleaceae. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(2):110-118. Available in: <https://doi.org/10.1159/000094713>
39. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008;63(11):1550-8. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x>
40. Sastre J, Sastre-Ibañez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(6):565-570. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000318>
41. Duffort O, Palomares O, Lombardero M, Villalba M, Barber D, Rodríguez R, Polo F. Variability of Ole e 9 allergen in olive pollen extracts: relevance of minor allergens in immunotherapy treatments. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(2):131-138. Available in: <https://doi.org/10.1159/000092532>
42. Huang X, Tsilochristou O, Perna S, Hofmaier S, Cappella A, Bauer CP, et al. Evolution of the IgE and IgG repertoire to a comprehensive array of allergen molecules in the first decade of life. *Allergy*. 2018;73(2):421-430. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.13269>
43. Fernández-González M, Álvarez-López S, González-Fernández E, Jesús Aira M, Rodríguez-Rajo FJ. Cross-reactivity between the Betulaceae family and fallout in the real atmospheric aeroallergen load. *Sci Total Environ*. 2020;715:136861. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136861>
44. Hayek B, Vangelista L, Pastore A, Sperr WR, Valent P, Vrtala S, et al. Molecular and immunologic characterization of a highly cross-reactive two EF-hand calcium-binding alder pollen allergen, Aln g 4: structural basis for calcium-modulated IgE recognition. *J Immunol*. 1998;161(12):7031-7039.
45. Hemmer W, Focke M, Wantke F, Gotz M, Jarisch R, Jäger S, Götz M. Ash (*Fraxinus excelsior*)-pollen allergy in central Europe: specific role of pollen panallergens and the major allergen of ash pollen, Fra e 1. *Allergy*. 2000;55(10):923-930. Available in: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00671.x>
46. Subiza J, Jerez M, Jiménez JA, Narganes MJ, Cabrera M, Varela S, et al. Allergenic pollen pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(1):15-23. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(95\)70028-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70028-5)

47. Barderas R, Purohit A, Papanikolaou I, Rodríguez R, Pauli G, Villalba M. Cloning, expression, and clinical significance of the major allergen from ash pollen, Fra e 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):351-357. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.001>
48. Asturias JA, Ibarrola I, Fernández J, Arilla MC, González-Rioja R, Martínez A. Phod 2, a major allergen from date palm pollen, is a profilin: cloning, sequencing, and immunoglobulin E cross-reactivity with other profilins. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(3):374-381. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02179.x>
49. Huertas AAJ, Mozota BJM, García-Cervantes AM. Prevalencia de sensibilización cutánea a polen de palmera y de morera en el sureste español. *Alergol Inmunol Clin.* 2002;17:193-196.
50. Calzada D, Cremades-Jimeno L, López-Ramos M, Cárdbaba B. Peptide allergen immunotherapy: a new perspective in olive-pollen allergy. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):1007. Available in: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071007>
51. Atanasio A, Franklin MC, Kamat V, Hernandez AR, Badithe A, Ben LH, et al. Targeting immunodominant Bet v 1 epitopes with monoclonal antibodies prevents the birch allergic response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021;149(1):200-211. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.038>
52. Study to assess the efficacy of anti-bet v 1 monoclonal antibodies in adults to reduce symptoms of seasonal allergic rhinitis. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04709575>
53. Mendy A, Zeldin DC. Phl p 4: an early indicator of grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1556-1557. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.011.
54. Kailaivasan T, Davies JM. The molecular allergology of subtropical grass pollen. *Mol Immunol.* 2018;100:126-135. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.03.012>
55. Westman M, Aberg K, Apostolovic D, Lupinek C, Gattinger P, Mittermann I, et al. Sensitization to grass pollen allergen molecules in a birth cohort-natural Phl p 4 as an early indicator of grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1174-1181.e6. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.006>
56. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:834-839; e8.
57. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:446-453.
58. Popescu FD. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy. *World J Methodol.* 2014;4(1):26-45. doi: 10.5662/wjm.v4.i1.26.
59. Pablos I, Wildner S, Asam C, Wallner M, Gadermaier G. Pollen allergens for molecular diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):31. doi: 10.1007/s11882-016-0603-z.
60. Scaparrotta A, Verini M, Consilvio NP, Cingolani A, Rapino D, Attanasi M, et al. Sensitization to timothy grass pollen allergenic molecules in children. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):17. doi: 10.1186/2049-6958-8-17.
61. Gadermaier G, Dedic A, Obermeyer G, Frank S, Himly M, Ferreira F. Biology of weed pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(5):391-400.
62. *Ambrosia trifida* (giant ragweed). Available in: <https://www.cabi.org/isc/datasheet/4693>
63. Stemeseder T, Hemmer W, Hawranek T, Gadermaier G. Marker allergens of weed pollen - basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine: part 16 of the series molecular allergology. *Allergo J Int.* 2014;23(8):274-280. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0033-1>



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 alergenios 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 alergenios de la leche de vaca destacándose como alergenios mayoritarios, ya que los reconoce más de 50% de los pacientes con APLV y por su alergeniosidad 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

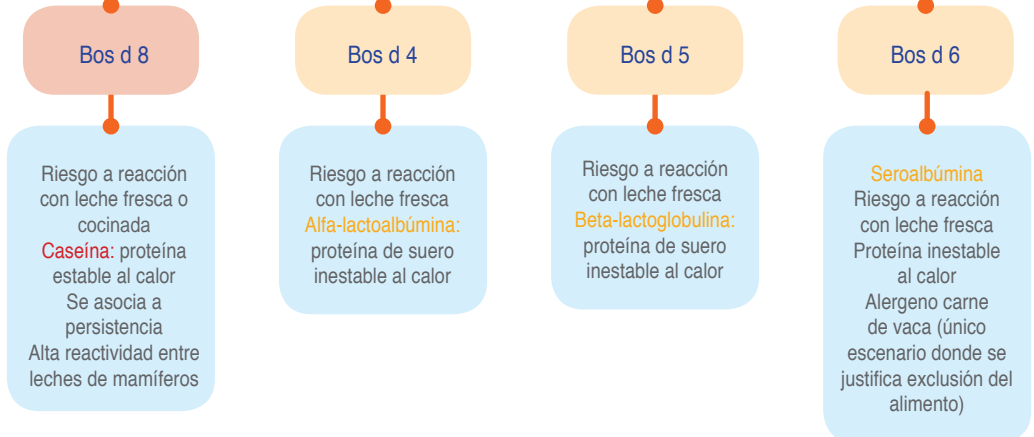
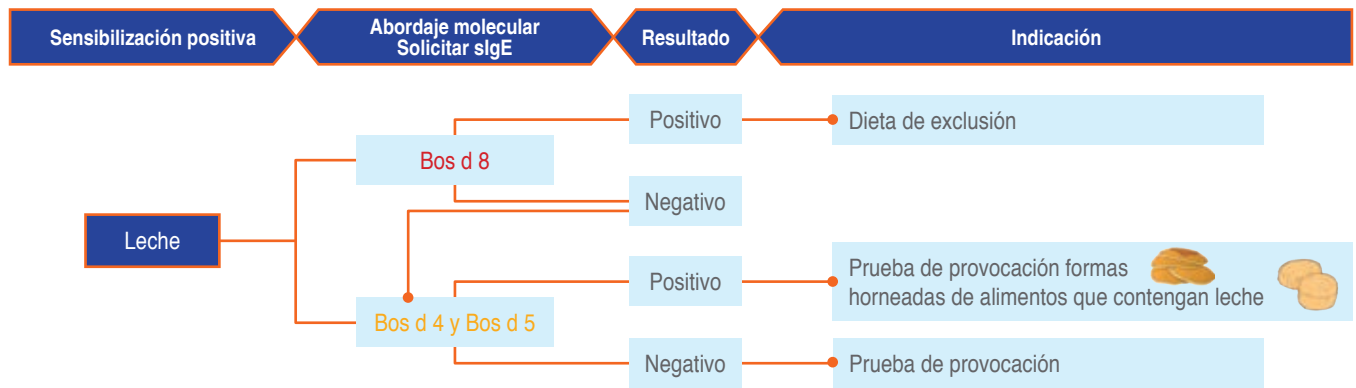


Figura 1:

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

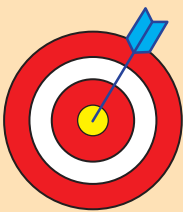
El diagnóstico molecular ha permitido caracterizar varios componentes tanto en la yema como en la clara, en esta última se han caracterizado la mayoría. Ovomucoide (Gal d1) ocupa 11% de la clara es un alergeno especie específico termoestable, se asocia con la presentación de reacciones graves y es un 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 Gald 1 y Gald 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/crudas, 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

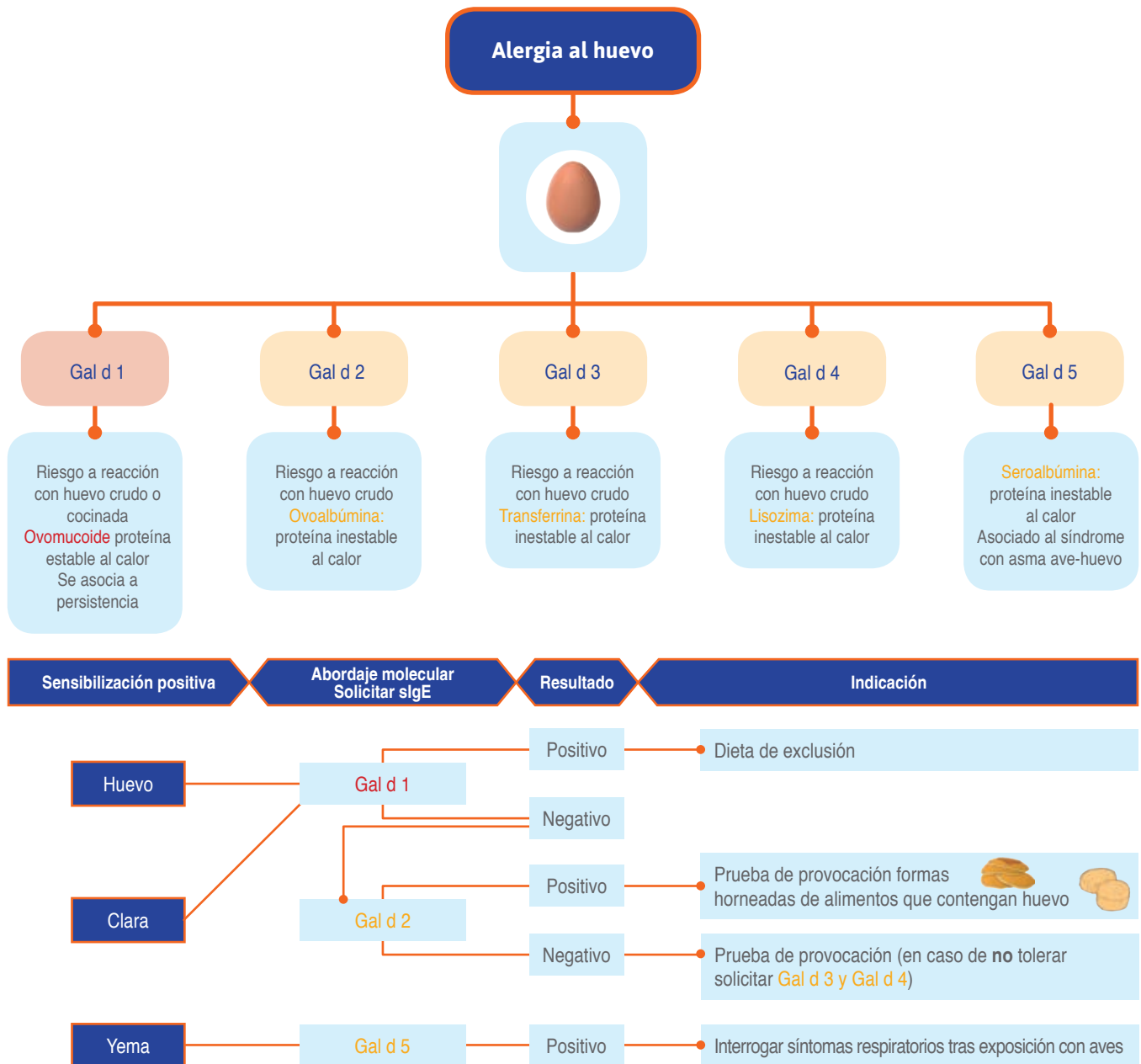


Figura 2: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al huevo de gallina y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

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).

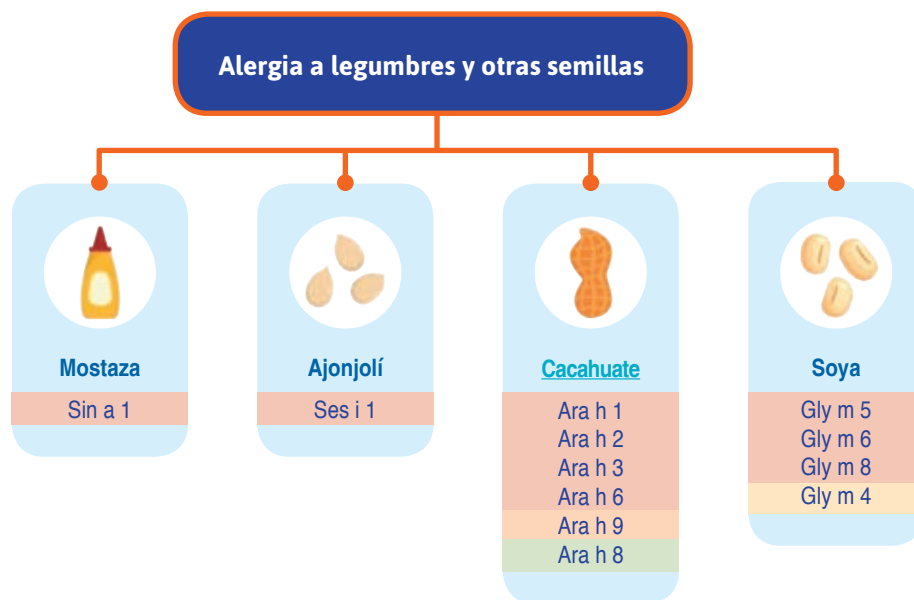


Figura 3:

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 excluidas 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 alergenos 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 alergenos incluyen las profilinas, PR-10 y nsLTP, que se consideran panalergenos y tienen una alta reactividad cruzada mediada por IgE con el polen y los homólogos de los alimentos.⁴⁴







Los alergenos 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 alergénicas del reino vegetal, también están compuestos por alergenos 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 alergénico 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 alergénicas 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 alergenos, 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

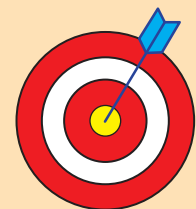
La mayoría de los estudios para la inmunoterapia oral se han realizado para el cacahuate, mientras que para los frutos secos son escasos.⁵¹ Existe un ensayo aleatorizado por Andorf y colaboradores evidenciando efectos favorables de la ITO (inmunoterapia oral) en varios frutos secos (almendra, nuez de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

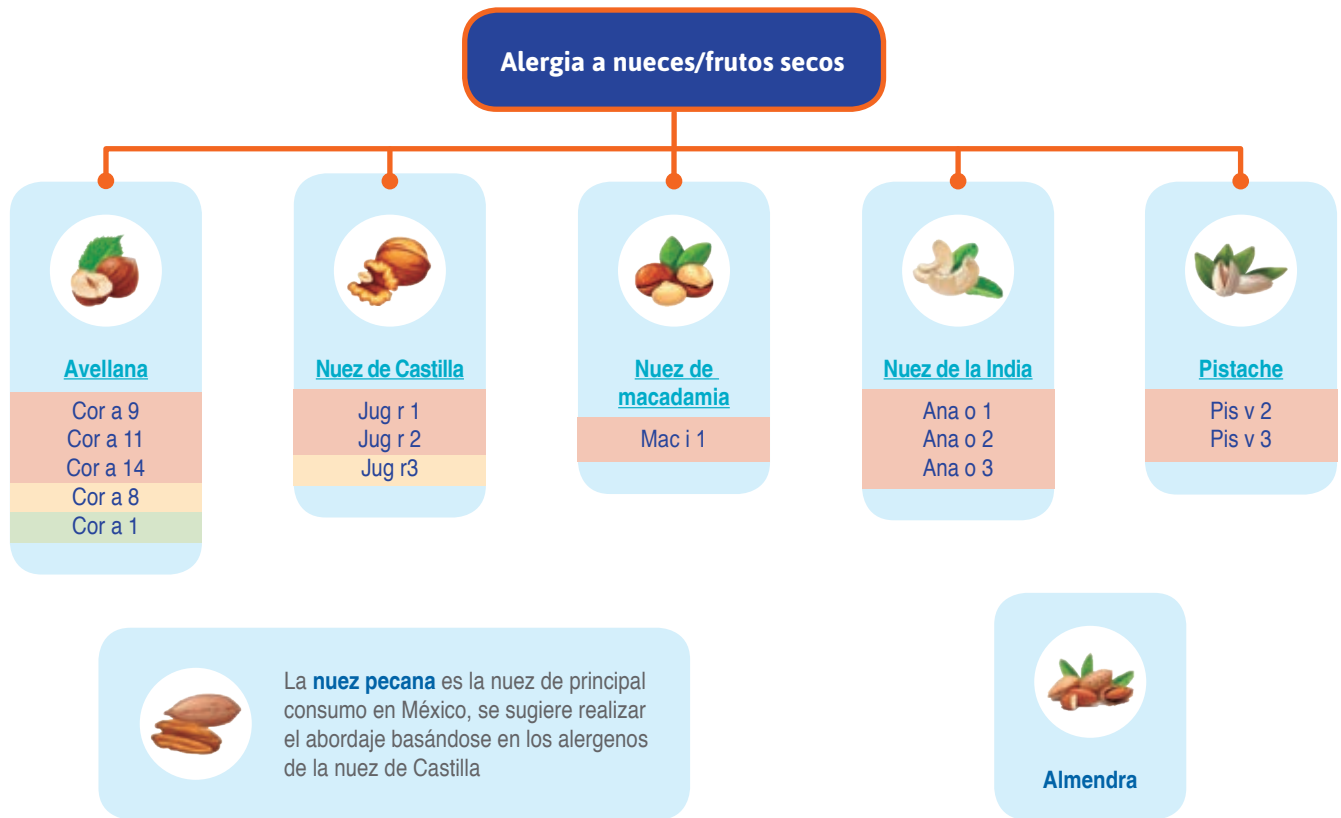
Reactividad cruzada

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 papaina	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		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	 <i>Apium graveolens</i> (apio)	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.

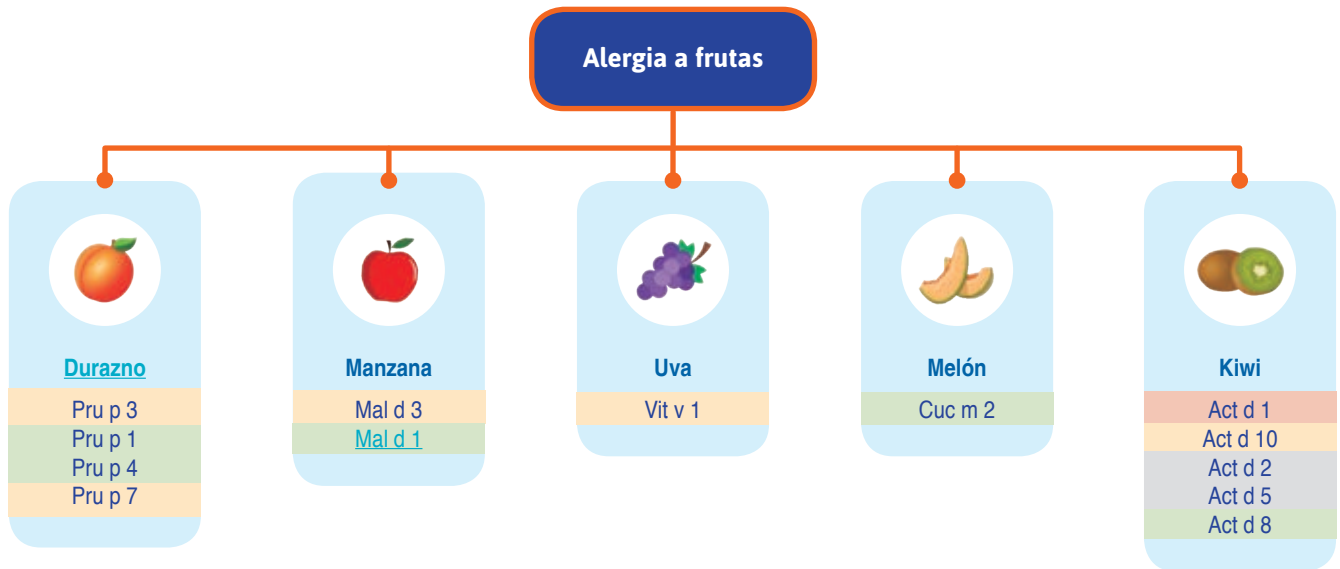
El síndrome "polen-fruta" es un tipo de reacción alérgica de contacto relacionada con la reactividad cruzada entre el polen y alimentos de origen vegetal, requiere una sensibilización previa a un alergeno inhalante en lugar de una sensibilización directa a una proteína alimentaria específica. Los principales 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).

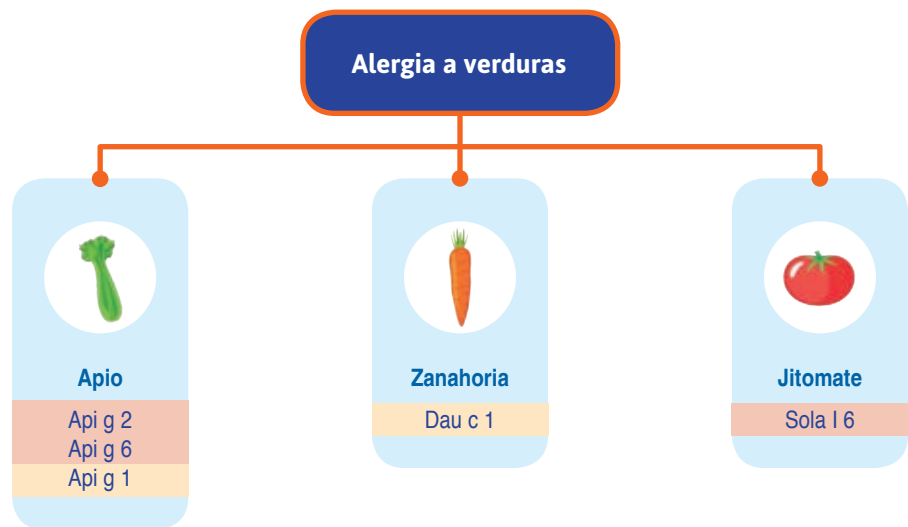


Figura 5B:

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 celiaca, alergia al gluten/trigo y sensibilidad al gluten/trigo no celiaca.

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

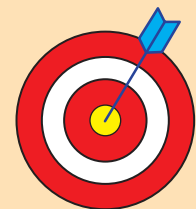
No hay estudios de prevalencia de alergia a la cebada, mientras que el arroz, alimento básico en 50% de la población, presenta una prevalencia baja de alergia, entre 0.7 y 2%. La alergia al maíz se ha notificado comúnmente en países como el sur de Europa y México, donde su consumo es popularmente alto. 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



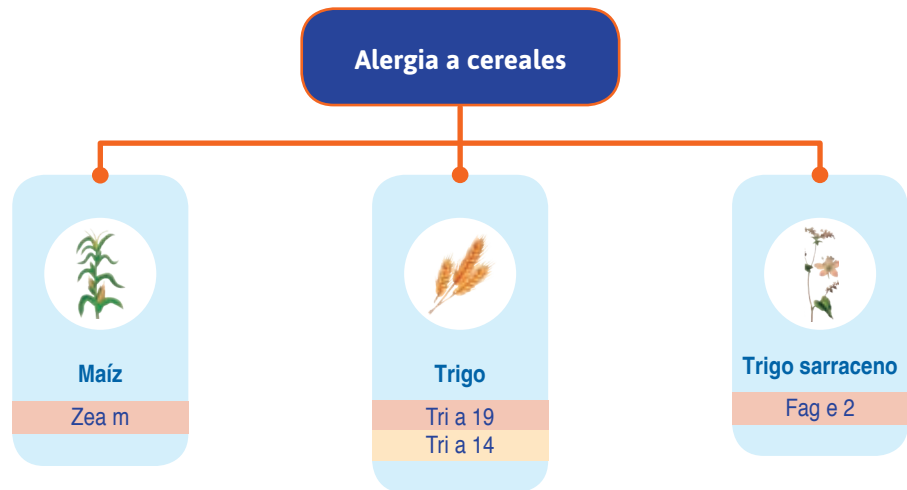


Figura 6:

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 alergenios 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 alergenios 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 alergenios derivados de carne de mamíferos.

Alfa-gal				
Componente molecular (abreviatura)	Nombre completo	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab): 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

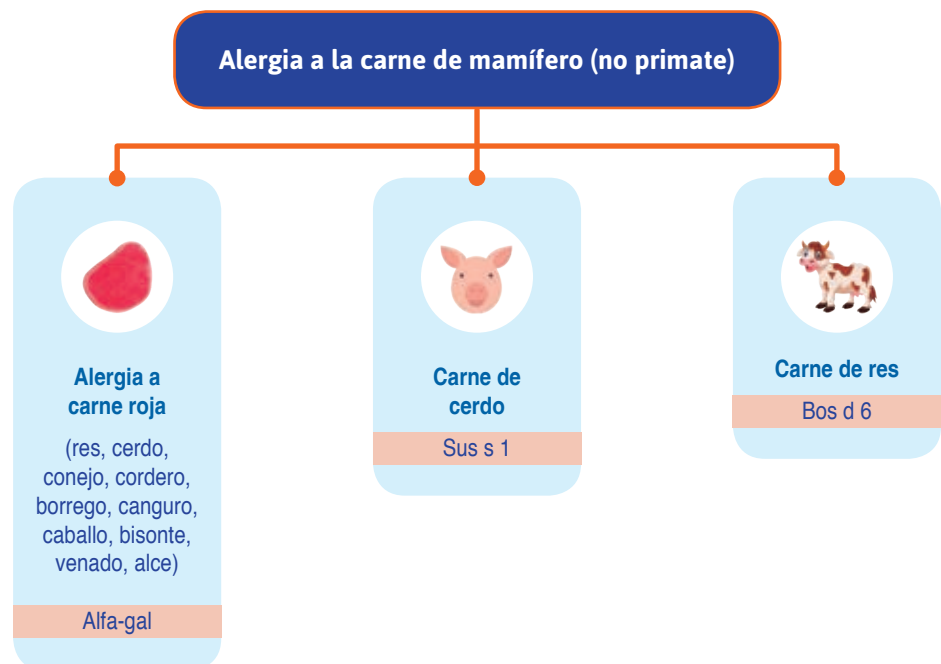


Figura 7:

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 cartilaginosos (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

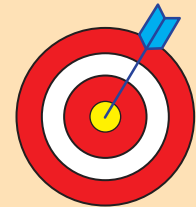
Tabla 8: Descripción de alérgenos derivados de carne de pescado.

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 Termoestables	ALEX (r) ISAC	Q9NAS5

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 enolasas, 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 enolasas, 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

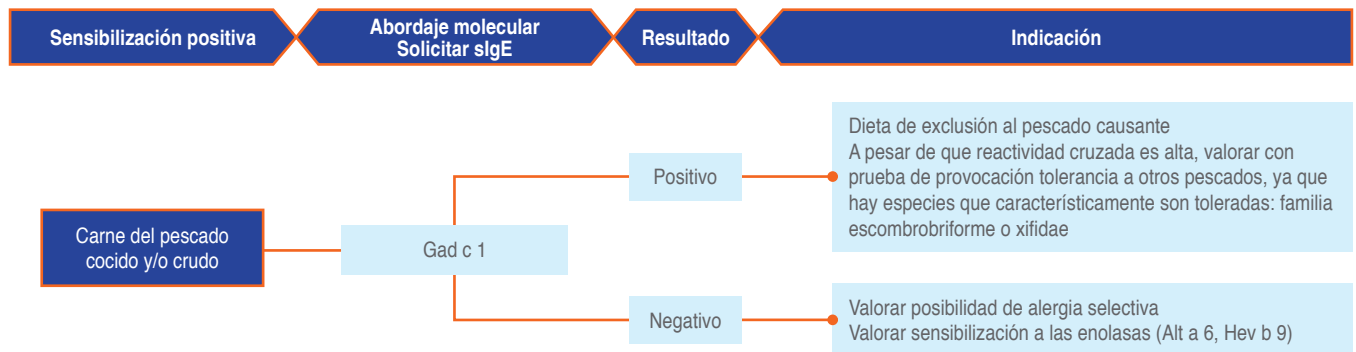
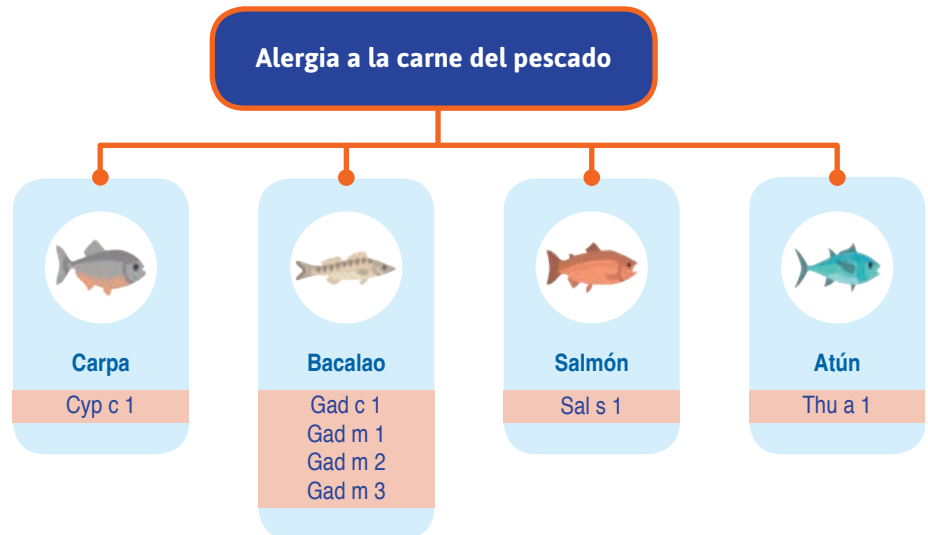
Descripción general

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.
 Alérgenos 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		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	<i>Penaeus monodon</i> (langostino) 	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).

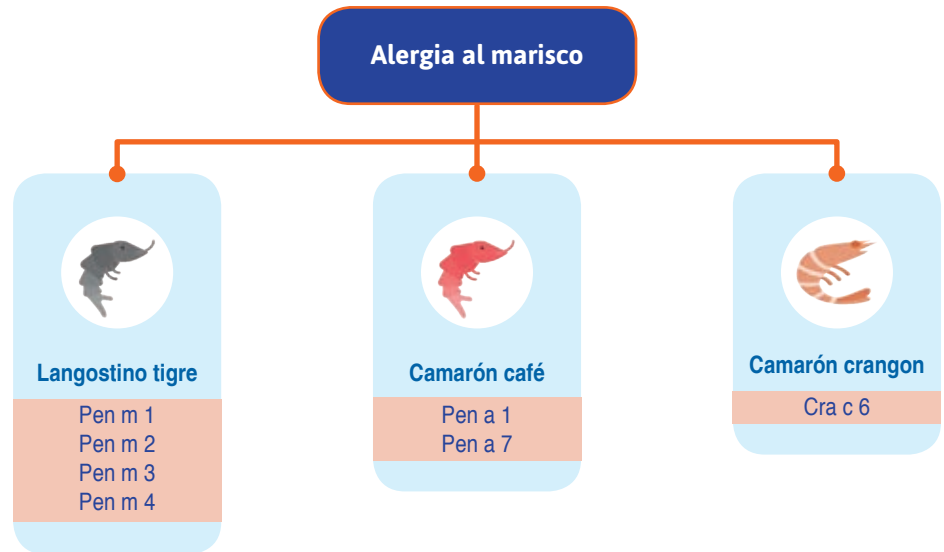
Puntos clínicos clave



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:

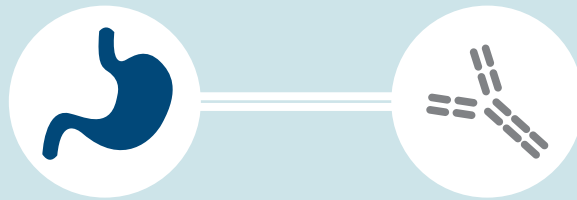
Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al marisco y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.



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.

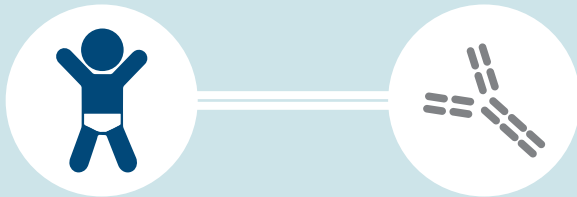
En el consultorio se realizó reto oral supervisado con leche horneada en forma de muffin y el niño lo tolera sin una reacción adversa. Los productos lácteos horneados se incorporan a la dieta.

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, Khaïtov 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, Suphioglu 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, Koplín 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 human cross- sensitivity to 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.



Capítulo 5

Alergia al veneno de himenópteros

Hymenoptera venom allergy

María del Carmen Costa-Domínguez*

RESUMEN

Este capítulo detalla la relevancia clínica de los diferentes alérgenos en escenarios clínicos de alergia a picadura de himenópteros, ya sean abejas o avispas. El perfil de sensibilización molecular corrobora la sospecha de diagnóstico y permite reconocer la necesidad de indicaciones terapéuticas para este tipo de reacciones alérgicas que pueden ser muy graves.

INTRODUCCIÓN

Durante el abordaje del paciente con alergia a veneno de himenópteros, la determinación del perfil de sensibilización es de gran utilidad. La fase inicial del abordaje es la historia clínica y la determinación del tipo de reacción tras el piquete del himenóptero: local, local extendido o generalizado, así como la presencia de anafilaxia. El diagnóstico *in vitro* permite demostrar el perfil de sensibilización alérgica frente al extracto alérgico y como siguiente fase en el abordaje, el diagnóstico molecular. La indicación de inmunoterapia con veneno dependerá de dichos resultados.

DESCRIPCIÓN GENERAL

Los himenópteros corresponden a uno de los órdenes más numerosos de insectos. Son los polinizadores más importantes, por lo que el impacto directo en el ser humano es de suma importancia. El nombre deriva de sus dos pares de alas membranosas. Los apócritos son un suborden de himenópteros que incluyen a las abejas y a las avispas, se caracterizan por tener una estrecha cintura que separa dos segmentos del abdomen y permite flexibilidad y movimiento. Cuentan con un ovopositor modificado en forma de un aguijón que les sirve para inyectar veneno con fines defensivos, con un alto contenido en aminas biógenas, histamina y cininas que contribuyen a la reacción local a la picadura con propiedades inflamatorias y vasoactivas. La alergia al veneno de himenópteros ocurre cuando, en un paciente previamente sensibilizado, se desencadena una reacción alérgica (desde leve hasta muy grave y potencialmente letal) tras la picadura del himenóptero.

* Autor correspondiente.

Citar como: Costa-Domínguez MC.
Capítulo 5. Alergia al veneno de
himenópteros. Alergia Asma Inmunol
Pediatr. 2022; 31 (s1): s138-s144.
<https://dx.doi.org/10.35366/108841>

ALERGENOS




Se ha determinado la función biológica de las principales proteínas alérgicas de las abejas y de las avispas (en su mayoría enzimas):

Api m 1 y Ves v 1 (fosfolipasa A2), Api m 2 (hialuronidasa) Api m 3 (fosfatasa ácida), Api m 5, Ves v 5, Pol d 5 (dipeptidil peptidasa) (Tabla 1).

ALERGENICIDAD

La alergia al veneno de himenópteros es uno de los cuadros de hipersensibilidad IgE mediada con más riesgo de severidad y de presentación de anafilaxia con desenlace fatal, la inmunoterapia es el único tratamiento inmunomodulador y curativo disponible, suele ser efectivo en la mayoría de los pacientes.¹ La frecuencia de las picaduras y reacciones alérgicas depende del área geográfica de distribución de himenópteros y de la exposición que tenga el paciente, por lo tanto son más frecuentes en áreas rurales que en zonas urbanas.² En México no contamos con una estadística de prevalencia respecto a hipersensibilidad IgE mediada frente al veneno de himenópteros; sin embargo, se estima en diferentes estudios que la prevalencia de reacciones sistémicas

Tabla 1: Descripción de alérgenos derivados del veneno de himenópteros.

Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Api m 1		Fosfolipasa A2	Cataliza la hidrólisis dependiente de calcio en los fosfoglicéridos para efecto citotóxico en la membrana	Marcador de sensibilización genuina a veneno de ápidos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) Euroimmun	P00630
Api m 2	 <i>Apis mellifera</i> (abeja de miel, doméstica o europea)	Hialuronidasa	Hidroliza el ácido hialurónico del tejido conectivo para favorecer la difusión del veneno	Potencial reactividad cruzada con hialuronidasa de otros venenos de himenópteros	ALEX (r) ImmunoCAP	Q08169
Api m 3		Fosfatasa ácida	Hidrolizan fosfomonoésteres en pH ácido	Marcador de sensibilización genuina a veneno de abeja	(r) ImmunoCAP	Q5BLY5
Api m 5		Dipeptilpeptidasa IV	Remueve los dipéptidos N-terminales, puede modular la actividad quimiotáctica posterior a la picadura	Potencial reactividad cruzada con dipeptilpeptidasa de otros venenos de himenópteros	(r) ImmunoCAP	B2D0J4
Api m 10		Icarapina	Desconocida	Marcador de sensibilización genuina a veneno de abeja	ALEX (r) ImmunoCAP	Q5EF78
Pol d 5	 <i>Polistes dominulus</i> (avispa de papel)	Antígeno 5	Desconocida	Marcador de sensibilización genuina a véspidos	ALEX (r) ImmunoCAP	Q68KJ8
Ves v 1		Fosfolipasa A1B	Cataliza hidrólisis de fosfatidilcolina, actividad hemolítica	Marcador de sensibilización genuina a véspidos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) Euroimmun	P49369
Ves v 5	 <i>Vespa vulgaris</i> (avispa común, chaqueta amarilla)	Antígeno 5	Desconocida	Marcador de sensibilización genuina a véspidos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) Euroimmun	Q05110

secundarias a picaduras va de 0.3 a 8% en adultos, en niños este porcentaje baja considerablemente.³ La mortalidad estimada es de 0.03 a 0.45 por cada 1,000,000 de habitantes.⁴ La presentación de reacciones locales extensas caracterizadas por eritema y angioedema en el sitio de la picadura mayor de 10 cm de diámetro se estima entre 2.4 y 26.4%.⁵

Respecto al diagnóstico molecular por componentes en hipersensibilidad al veneno de himenópteros, se han descrito varios alérgenos que nos ayudan a discriminar entre sensibilización genuina y reactividad cruzada para orientar el tratamiento adecuadamente. Entre 92 y 100% de los pacientes alérgicos *Vespula* reconocen Ves v1 y Ves v5, lo cual nos orienta a sensibilización genuina.⁶ La valoración de alergia al veneno de abeja resulta un poco más compleja, la determinación de Api m1, Api m2, Api m3, Api m4, Api m5 y Api m10 nos permite diagnosticar a 94.4% de los pacientes, comercialmente disponemos de Api m1, Api m3 y Api m10 con lo que se puede determinar sensibilización genuina en 78.6%.⁷ Pol d5 es el recombinante que reconocen la mayoría de los pacientes alérgicos a *Polistes*.⁸

Sin embargo, el diagnóstico por componentes tiene algunas limitantes, ya que por ahora no están disponibles alérgenos como hialuronidasas o dipeptidil peptidasa IV, los cuales son importantes marcadores de reactividad cruzada entre vespídeos.⁹

Adicionalmente algunos alérgenos actúan como biomarcadores para estratificar el riesgo de reacciones en inmunoterapia, por ejemplo, Api m10 es un marcador que indica riesgo de reacciones tanto al inicio como en el seguimiento de inmunoterapia frente al veneno de himenópteros así como Api m4 se considera factor de riesgo de reacciones durante la fase de inicio.¹⁰⁻¹²

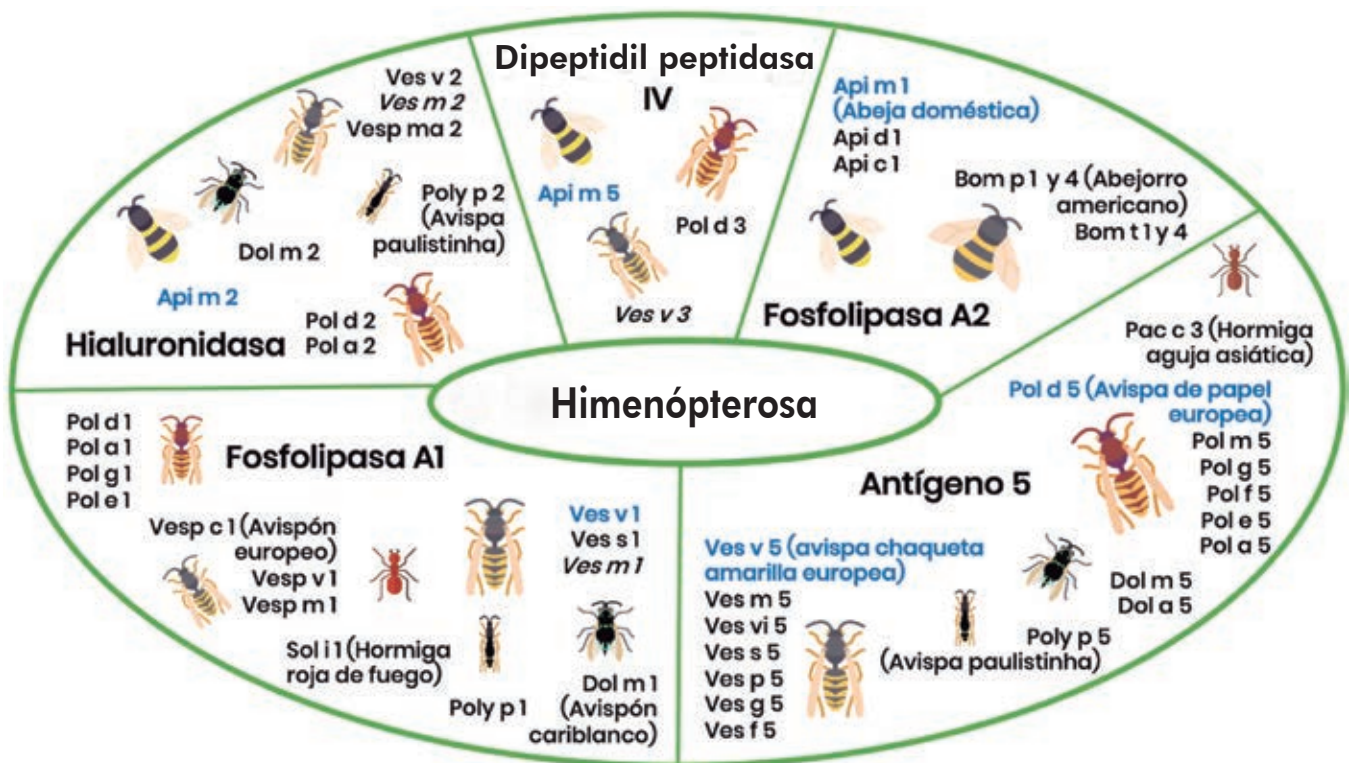


Figura 1A: Reactividad cruzada entre fuentes alérgicas. Al centro se identifica la fuente alérgica (veneno de himenópteros). Alrededor se presentan subdivisiones de acuerdo a la familia de alérgenos y de cada una las diferentes especies. En azul se identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Fosfolipasas

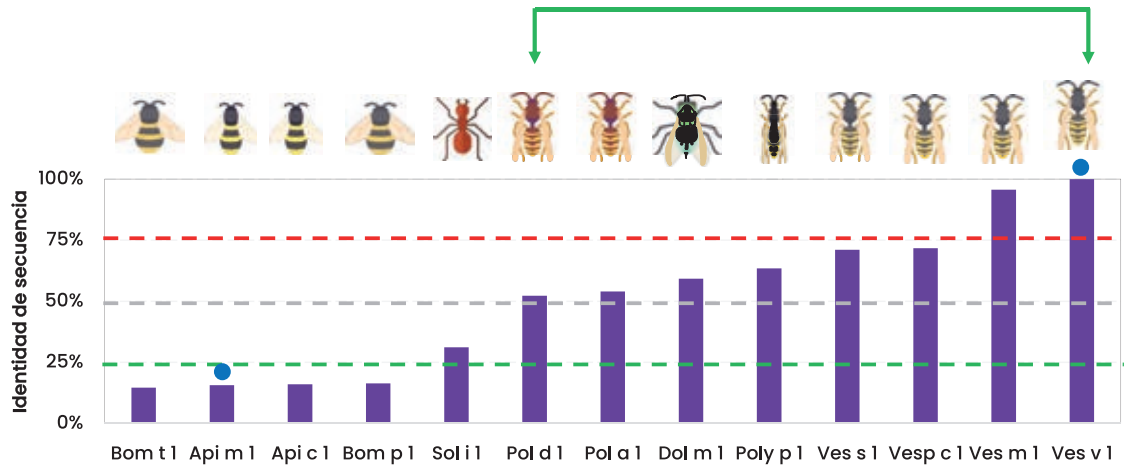


Figura 1B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las **fosfolipasas del veneno de himenópteros** entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Antígeno 5

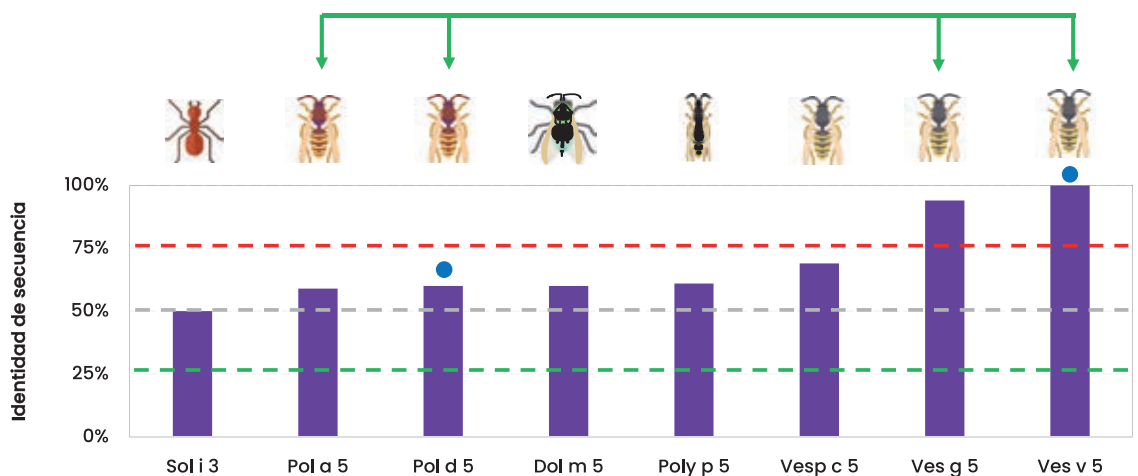


Figura 1C: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia del **antígeno 5 del veneno de himenópteros** entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.



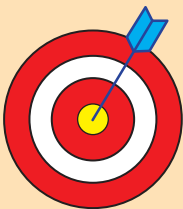
Punto de buena práctica

Posterior a una reacción alérgica a la picadura de himenóptero, se recomienda esperar entre cuatro a seis semanas para iniciar el abordaje con la determinación de IgE específica al extracto total de la abeja o de la avispa.¹ Como siguiente escalón en el abordaje, se solicitará la IgE específica a las principales proteínas alergénicas: en abeja Api m 1, Api m 3 y Api m 10, en avispas el Ves v 1, Ves v 5 y Pol d 5 y en caso de demostrarse positivo, se indicará inmunoterapia con veneno.¹³

REACTIVIDAD CRUZADA

El veneno derivado de diferentes especies de himenópteros comparte diversos componentes y por eso se ha descrito una elevada reactividad cruzada (Figura 1 A-C). Asimismo, muchos de los alérgenos del veneno de abeja y avispa son glicoproteínas con una estructura de N-glucano. Los principales alérgenos como Api m 1, Api m 2 y Ves v 2 están glicosilados. Al estar glicosilados, pueden actuar como epítopos y ser reconocidos por la IgE (brindando resultados falsos positivos en paneles de sensibilización alérgica). La peroxidasa de rábano (MMXF), la ascorbato oxidasa y la bromelina de la piña (MUXF) son las glicoproteínas que se utilizan habitualmente para identificar la reactividad de IgE a los determinantes de CCD.

Puntos clínicos clave



1. Para el abordaje del paciente con alergia al veneno de himenópteros, se sugiere iniciar dicho abordaje con la determinación de IgE específica en los principales componentes alergénicos como segunda fase después del diagnóstico clínico.
2. Los extractos alergénicos para abordaje de alergia al veneno de himenópteros presentan un alto contenido en determinantes de reactividad cruzada por carbohidratos (CCD), por lo que es frecuente identificar falsos positivos. El abordaje molecular con alérgenos recombinantes mejora la sensibilidad y especificidad.¹⁴
3. En la alergia al veneno de avispa (*Vespula*) rVes v 5 y rVes v 1 son alérgenos marcadores de sensibilización genuina, Pol d 5 se considera el alérgeno especie específico para sensibilización frente a *Polistes dominulus* y estos marcadores permiten una excelente discriminación entre alergia al veneno de abejas y avispas.
4. En la alergia al veneno de abeja, Api m 1, Api m 3, Api m 4 y Api m 10 son alérgenos especie específicos para la detección del veneno de abeja (*Apis mellífera*).
5. Durante el abordaje del paciente con antecedente de anafilaxia al veneno de himenópteros es necesario descartar mastocitosis sistémica, por lo que deben solicitarse niveles séricos de triptasa (niveles normales < 11.4 ng/mL). Los niveles séricos de triptasa > 20 ng/mL son un criterio diagnóstico mayor en la mastocitosis sistémica.
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 2).

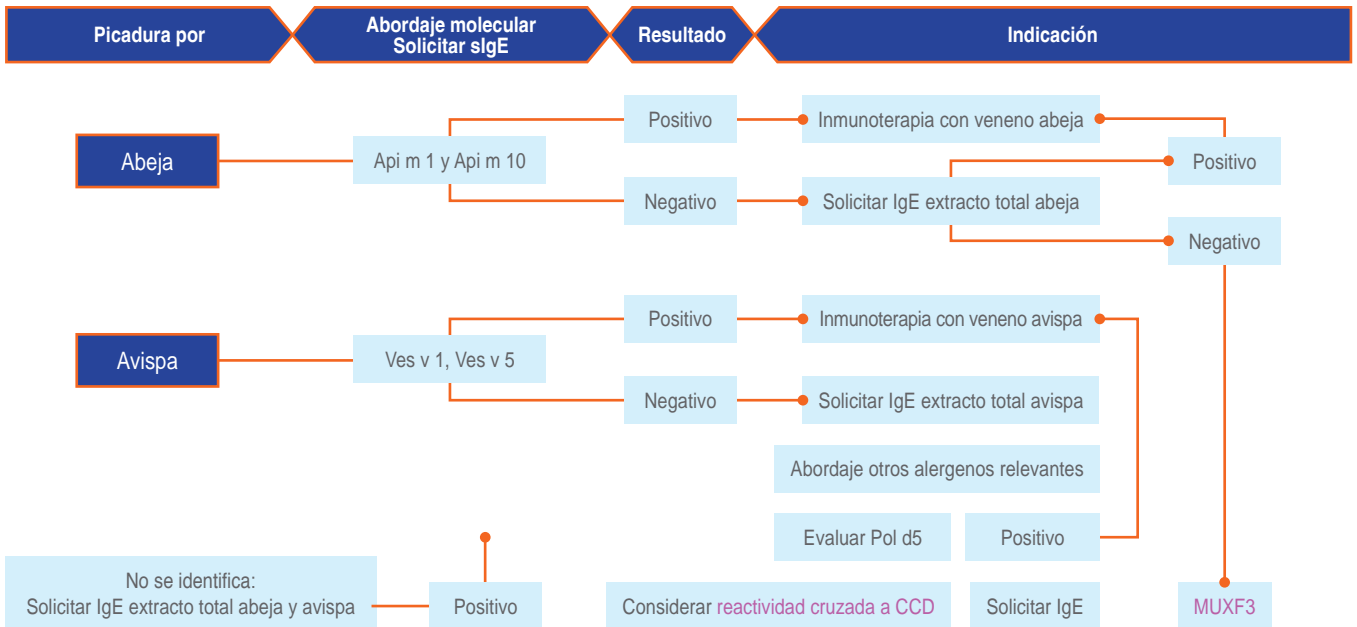
Descartar mastocitosis sistémica
Solicitar niveles séricos de triptasa
Niveles normales < 11.5 µ/L
Mastocitosis sistémica > 20 µ/L

Alergia al veneno de himenópteros



Figura 2:

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



REFERENCIAS

- Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol*. 2020;11:579409. doi: 10.3389/fimmu.2020.579409.
- Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):287-302. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.007.
- Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467-1476. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03324.
- Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341-346. doi: 10.1097/00130832-200208000-00008.
- Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):330-337. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830638c5.

6. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, et al. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(5):651-660. doi: 10.1111/all.12850.
7. Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1383-1389, e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.060.
8. Frick M, Muller S, Bantleon F, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, et al. RApi m 3 and rApi m 10 improve detection of honey bee sensitization in Hymenoptera venom-allergic patients with double sensitization to honey bee and yellow jacket venom. *Allergy*. 2015;70(12):1665-1668. doi: 10.1111/all.12725.
9. Monsalve RI, Vega A, Marques L, Miranda A, Fernandez J, Soriano V, et al. Component-resolved diagnosis of vespoid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy*. 2012;67(4):528-536. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02781.x
10. Blanca M, Garcia F, Miranda A, Carmona MJ, Garcia J, Fernandez J, et al. Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy*. 1991;46(2):109-114. doi: 10.1111/j.1398-9995.1991.tb00553.
11. Frick M, Fischer J, Helbling A, Rueff F, Wiczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1663-1671 e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.024.
12. Ruiz B, Serrano P, Moreno C. IgE-Api m 4 is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):355-361. doi: 10.18176/jiaci.0053.
13. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo Journal International*. 2017;26(3):93-105. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0014-2>
14. Schiener M, Graessel A, Ollert M, Schmidt-Weber CB, Blank S. Allergen-specific immunotherapy of *Hymenoptera* venom allergy - also a matter of diagnosis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2467-2481. doi: 10.1080/21645515.2017.1334745.



Capítulo 6

Alergia al látex

Latex allergy

María del Carmen Costa-Domínguez,* Jorge Eduardo Macías-Garza

RESUMEN

Este capítulo detalla la relevancia clínica de los diferentes alérgenos derivados del látex. El perfil de sensibilización molecular corrobora la sospecha diagnóstico y permite reconocer la necesidad de indicaciones terapéuticas para este tipo de reacciones alérgicas que pueden ser muy graves o clínicamente irrelevantes como en el caso de la sensibilización por reactividad cruzada.

INTRODUCCIÓN

Durante el abordaje del paciente con alergia al látex, la determinación del perfil de sensibilización es de gran utilidad. La fase inicial del abordaje es la historia clínica y la determinación del tipo de reacción tras el contacto con látex: dermatitis por contacto, urticaria, así como la presencia de anafilaxia. El diagnóstico molecular permite identificar alergia primaria de sensibilización por reactividad cruzada debido a que el látex es un derivado vegetal.

DESCRIPCIÓN GENERAL

El látex es un líquido viscoso producido por las células laticíferas de diversas plantas, las partículas del látex están conformadas por proteínas biosintéticas y enzimáticamente muy activas que están rodeadas por una membrana hidrofóbica que les permite crecer y unirse unas a otras (de monómeros a polímeros) hasta alcanzar un alto peso molecular. La función biológica es esencialmente de defensa y cicatrización. Es un polímero de cis-1,4-poliisopreno, físicamente muy resistente. El látex natural es el citoplasma de células vegetales especializadas llamadas laticíferas, forma una red en forma de tubo a través de la planta, y funciona para sellar y proteger los sitios dañados. La composición aproximada del látex natural líquido es agua (55-65%), cis-caucho de 1.4-poliisopreno (34%), azúcares (1.0-2.0%), glucósidos de esteroides (0.1-0.5%), resinas (1.5-3.5%), cenizas (0.5-1.0%) y finalmente proteínas (2-3%). Su extracción es a partir del árbol *Hevea brasiliensis* (también conocido como árbol de hule) posterior a lo que se procesa industrialmente para la elaboración de un gran número de productos de uso médico y de laboratorio (como equipo de protección personal) así como en una amplia producción de materiales como preservativos, globos, pegamentos entre muchos otros. Las reacciones adversas al látex pueden ser alérgicas y no alérgicas (dermatitis por contacto); incluso puede haber sensibilización al látex sin manifestaciones clínicas.

* Autor correspondiente.


Citar como: Costa-Domínguez MC, Macías-Garza JE. Capítulo 6. Alergia al látex. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (s1): s145-s150. <https://dx.doi.org/10.35366/108842>

ALERGENOS

Se pueden obtener tres fracciones diferentes mediante centrifugación de látex natural a alta velocidad. Hay una capa blanca cremosa de partículas de caucho en la parte superior. Esta capa también se llama la “fase de goma” y contiene aproximadamente 27% de la proteína total en hevea látex. Estas proteínas se denominan proteínas asociadas a partículas de caucho, es decir, el factor de elongación de caucho asociado a partículas grandes (REF) y la proteína de partículas de caucho pequeñas (SRPP). La fracción inferior (suero B) que contiene orgánulos celulares especializados se denomina colectivamente “lutoides” y tiene un porcentaje de proteína total aproximado de 25%; contiene varias hidrolasas y algunas proteínas relacionadas con la patogénesis (es decir, proteínas de defensa). Finalmente, el suero C amarillento en el medio corresponde al citosol de las células laticíferas y contiene aproximadamente 48% de la proteína total.¹

El látex es un material “alergénico” en el que se han identificado decenas de alérgenos, pero se ha demostrado la relevancia clínica de **Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 y Hev b 6** como marcadores de **sensibilización primaria**; mientras que la presencia aislada de determinantes de reactividad cruzada por carbohidratos (CCD) o profilina (**Hev b 8**) podría indicar **reacción cruzada**.² Se han reconocido como alérgenos mayores **Hev b 5 y Hev b 6** en trabajadores de la salud y **Hev b 1, Hev b 3 y Hev b 5** en pacientes con

Tabla 1: Descripción de alérgenos derivados del látex.

Componente molecular (abreviatura)	Género–especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Hev b 1	<i>Hevea brasiliensis</i> (látex) 	Factor de elongación del hule	Proteína que es liberada de la membrana al citosol durante la lisis osmótica de los organelos. Involucrada en la síntesis de polisisopreno	Relevancia en los pacientes con espina bífida Difícil de aerolizar, por lo que requiere interacción con mucosa y/o sangre para sensibilizar	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P15252
Hev b 3		Proteína de partícula pequeña del hule (SRPP)	Proteína que es liberada de la membrana al citosol durante la lisis osmótica de los organelos	Relevancia en los pacientes con espina bífida Difícil de aerolizar, por lo que requiere interacción con mucosa y/o sangre para sensibilizar	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	O82803
Hev b 5		Proteína ácida	Desconocida	Alérgeno mayor en los trabajadores de salud Estable al calor	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q39967
Hev b 6.01		Proheveína	Involucrada en el reconocimiento y unión a subunidades de quitina	Alérgeno mayor en los trabajadores de salud	(r) ISAC	P02877
Hev b 6.02		Heveína		Contiene dominios de lectina para unión a quitinas que llevan a la reactividad cruzada con plantas y alimentos	ALEX (r) ImmunoCAP	P02877
Hev b 8		Profilina	Se une a actina y otras proteínas, regulando la dinámica de la polimerización de actina en procesos como movimiento celular, citocinesis y señalización	Proteína involucrada en los síndromes de reactividad cruzada aeroalérgenos-alimentos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	O65812
Hev b 11		Quitinasa clase I	Se cree que está involucrada en el reconocimiento y/o unión a quitina		ALEX (r) ImmunoCAP	Q949H3

espina bífida.³ Se ha descrito que la sensibilización a **Hev b 5 y Hev b 6** en combinación tiene un factor predictivo para la respuesta bronquial al **látex**, toma relevancia para el diagnóstico de asma ocupacional.⁴ El diagnóstico por componentes resueltos permite discriminar entre una sensibilización primaria con relevancia clínica y una por reactividad cruzada para determinar en quienes está indicado evitar el contacto y favorecer ambientes bajos en látex (*Tabla 1*).⁵

ALERGENICIDAD

Se han descrito dos grupos de riesgo de sensibilización al látex: aquéllos con exposición frecuente ocupacional (personal médico y oficios con uso de guantes como estilistas, trabajadores de construcción, floristas, etc.) y aquéllos con condiciones médicas que los hacen susceptibles (pacientes con espina bífida, múltiples procedimientos quirúrgicos y atopia).² Lo que permite describir que la sensibilización al látex es por contacto directo con la piel, en una piel previamente inflamada o con lesiones, por inhalación de las partículas de látex al colocar o retirar los guantes; o por contacto con membranas o fluidos al ser sometido a procedimientos.³ Lo anterior ha llevado a que diversos países instauraran políticas de ambientes “libres de látex”, donde el ambiente hospitalario y los materiales utilizados sean bajos en látex logrando una disminución drástica de la prevalencia. La sensibilización positiva a los alérgenos: **Hev b 1, Hev b 3, Hev 5 o Hev b 6**, confirma el diagnóstico de **alergia primaria** al látex, lo que representa un riesgo de gravedad para reacciones en caso de exposición al mismo, por lo que está indicado evitar el contacto con el material de látex y favorecer un ambiente bajo en látex (específicamente en contexto laboral o en sitios de atención en salud como dentista o quirófano).⁵ En términos de reactividad cruzada, la sensibilización a ciertos alérgenos del látex ha demostrado una amplia gama de fuentes alérgicas relacionadas para reactividad cruzada en síndrome látex-alimentos o por reactividad cruzada látex-aeroalérgenos (tanto polen como hongos); sin embargo, sólo para algunos pacientes representa reactividad clínica (tanto del látex como de la ingesta de alimentos).⁶

REACTIVIDAD CRUZADA

La gran mayoría de los pacientes alérgicos al látex están sensibilizados a las denominadas proteínas de defensa y/o estructurales. Estas proteínas se distribuyen de manera bastante ubicua en el reino vegetal y podrían explicar la aparición de una variedad de alergias a los alimentos vegetales asociadas al látex, “síndrome de látex-fruta” que involucra principalmente plátano, aguacate y castaña. Sin embargo, hoy en día parece que la lista de alimentos derivados de plantas con reacción cruzada se extiende mucho más allá de estos alimentos tropicales e incluye muchas frutas, verduras, nueces y cereales. En términos de reactividad cruzada, se ha descrito en casi 40% el síndrome látex-fruta, donde **Hev b 2, Hev b 6, Hev b 7, Hev b 8, y Hev b 12** son los responsables.⁷ **Hev b 6** desempeña el papel principal en esto, ya que tiene homología con la quitinasas de plátano, aguacate y nuez de Castilla; **Hev b 8** (profilina) y **Hev b 12** (proteína no específica de transferencia de lípidos) son panalérgenos y los podemos encontrar en algunas frutas y cierto tipo de polen; pueden generar reactividad cruzada con alimentos y polen de otros árboles y pastos. Sin embargo, sólo para algunos pacientes representa reactividad clínica (tanto del látex como de la ingesta de alimentos).⁶

Alergeno inhalado: profilina del látex (Hev b 8), enolasa (Hev b 9), nsLTP (Hev b 12).

Alergeno ingerido: profilinas de alimentos (algunos ejemplos de alimentos son: aguacate, plátano, castaña, kiwi, berenjena).

Puntos clínicos clave



1. En alergia al látex el diagnóstico por componentes nos ayuda a discriminar entre una sensibilización genuina o reactividad cruzada, Hev b 1,3,5,6 son alergenitos mayoritarios y nos predicen un verdadero cuadro de alergia al látex, ya sea en pacientes con antecedente de mielomeningocele o en trabajadores de la salud.
2. En un paciente con sensibilización positiva al látex, sin alergia al mismo (resultado de prueba multiplexada) corroborar marcadores para sensibilización a los determinantes de reactividad cruzada de hidratos de carbono, ya que dentro de los alergenitos látex hay glicoproteínas y pueden ser reconocidas por la IgE y dar resultados falsos positivos.
3. Para el abordaje del paciente con alergia al **látex**, se sugiere iniciar el abordaje con la determinación de IgE específica al extracto alergénico total y en caso de obtener resultados positivos, continuar con la tercera fase del diagnóstico molecular.
4. 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).

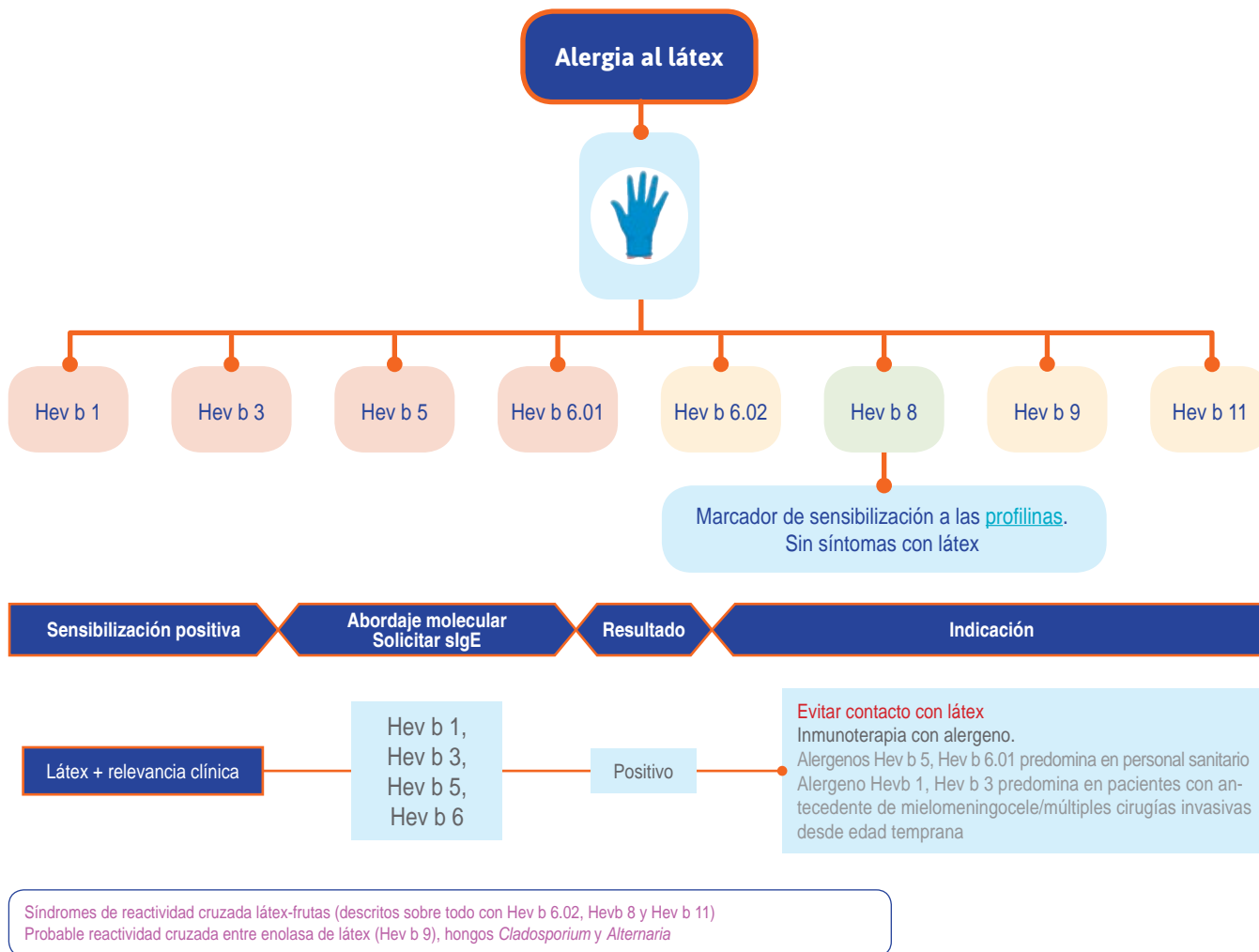
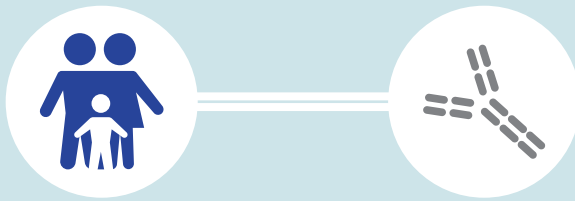


Figura 1: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al látex y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Caso clínico alergia al látex Medicina familiar / Alergología

Edgar Vargas-Campuzano, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo*



Presentación del caso: paciente masculino de 28 años, vendedor, con antecedente de múltiples cirugías por hernia discal, refiere en la última cirugía haber presentado anafilaxia perioperatoria, sin otros antecedentes alérgicos. Se descartó asociación con fármacos. Al interrogatorio dirigido refirió síntomas de prurito asociado al uso de condón. Se solicita valoración por alergia, quien realiza pruebas cutáneas al látex con resultado positivo.

Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): Hev b 1 13, Hev b 3 negativo, Hev b 5 1.14, Hev b 6.01 negativo.

Diagnóstico: paciente alérgico a látex con riesgo de anafilaxia.

Conclusión: paciente con sensibilización genuina al látex con factor de riesgo por múltiples cirugías. Con riesgo de anafilaxia.

Se indica evitar contacto con látex, en caso de requerir nueva cirugía, quirófano libre de látex y se considerará de acuerdo a evolución inmunoterapia con alergen.

REFERENCIAS

1. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. *Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(4):367-373. Available in: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.173081>
2. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: new insights into an old problem. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8):100569. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100569>
3. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):112-116. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000611>
4. Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, Rihs HP, Riffart C, Soetaert S, et al. The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy.* 2016;71(6):840-849. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.12872>
5. Garnier L, Selman L, Rouzairé P, Bouvier M, Roberts O, Bérard F, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44(2):73-79.
6. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(Pt 6):935-940. Available in: <https://doi.org/10.1042/bst0300935>
7. Fukutomi Y. Occupational food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):243-248. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000530>



Capítulo 7

Anafilaxia

Anaphylaxis

María del Carmen Sánchez-León*

RESUMEN

Este capítulo detalla la relevancia clínica de realizar el diagnóstico molecular en el paciente con antecedente de anafilaxia secundaria a alimentos, látex y picadura de himenópteros. Se justifica la selección de plataformas de análisis múltiple, el diagnóstico molecular en anafilaxia agrega diagnóstico (estableciendo el agente causal), pronóstico (determinando el riesgo de gravedad), así como la reactividad cruzada potencial y el tratamiento. Queda fuera de los objetivos de esta guía el abordaje de anafilaxia secundaria a medicamentos.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad multisistémica, aguda y potencialmente letal. Representa la forma más grave de alergia mediada por IgE, ya que la activación y desgranulación de células efectoras y liberación de sustancias bioactivas condicionan disfunción del endotelio vascular: un estado de choque distributivo, choque anafiláctico y muerte. El diagnóstico de la anafilaxia es clínico, debe reconocerse de forma temprana y tratarse con adrenalina intramuscular (0.01 mg/kg/do) de forma oportuna (*Tabla 1*).

ABORDAJE MOLECULAR EN EL PACIENTE CON ANTECEDENTE DE ANAFILAXIA

El abordaje del paciente con antecedente de anafilaxia puede representar un reto, sobre todo cuando al interrogatorio el desencadenante no es evidente. El uso de plataformas multiplexadas permite conocer el perfil de sensibilización de moléculas alergénicas en pacientes con anafilaxia secundaria a alimentos, veneno de himenópteros, látex así como la sensibilización a componentes moleculares que en contexto de cofactores (ejercicio, época de polinización, consumo concomitante de medicamentos) representan mayor riesgo de reacciones graves en los pacientes. Algunos de los alérgenos identificados en pacientes son alfa-gal, nsLTP, oleosinas y omega-5-gliadina.^{1,2}

* Autor correspondiente.

ANAFILAXIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Todavía existe una necesidad importante de desarrollar biomarcadores para diagnosticar y predecir el riesgo que tiene un individuo de presentar anafilaxia. El diagnóstico por componentes ha permitido mejorar nuestra capacidad para identificar fenotipos clínicos específicos y ha evolucionado la comprensión de los perfiles de sensibilización, por lo que

Citar como: Sánchez-León MC.
Capítulo 7. Anafilaxia. Alergia Asma
Inmunol Pediatr.
2022; 31 (s1): s151-s154.
<https://dx.doi.org/10.35366/108843>

Tabla 1: Se enuncian los criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia.

<p>Criterios diagnósticos anafilaxia (uno de los siguientes):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trastorno agudo que involucre piel, mucosas o ambos y al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> A. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia) B. Hipotensión asociada a disfunción orgánica (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia) 2. Dos o más de los siguientes (de inicio rápido tras la exposición del paciente a un posible alérgeno) <ol style="list-style-type: none"> A. Afección mucocutánea (ronchas, prurito, angioedema) B. Compromiso respiratorio C. Hipotensión asociada a disfunción orgánica D. Síntomas gastrointestinales persistentes (cólicos, dolor abdominal, vómito) 3. Hipotensión posterior a la exposición del paciente a un alérgeno conocido <ol style="list-style-type: none"> A. En población pediátrica (PAS < percentil 5* o disminución de 30% de la normal) B. Adultos (PAS menor de 100 mmHg o disminución de 30% de la normal)

PAS = presión arterial sistólica.

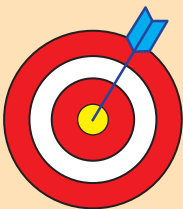
* 1 mes - 1 año: < 70 mmHg, 1-10 años: < (70 mmHg + [2 x edad]), 11-17 años: < 90 mmHg.

en el escenario inmediato de un paciente en anafilaxia el diagnóstico por componentes es una herramienta útil para reconocer al posible desencadenante y, en casos específicos como en el caso de Ara h 1, 2 y 3 en anafilaxia a cacahuete, contribuye a predecir la gravedad de la reacción para determinar el riesgo relativo en episodios futuros.^{3,4}

En la anafilaxia idiopática está indicado realizar un diagnóstico por componentes, por ejemplo, cuando el posible desencadenante es de origen alimentario, donde el uso de estas pruebas permite mejorar la detección del antígeno cuando las proteínas del alimento causante son lábiles o son poco abundantes en las pruebas de alergia convencionales, además, en pruebas multiplataforma se puede obtener información sobre el riesgo o moléculas asociadas a la gravedad. Otras indicaciones para el uso de diagnóstico por componentes en anafilaxia incluyen: anafilaxia tardía a la carne roja, anafilaxia dependiente del trigo, y para diferenciar entre moléculas de alto y bajo riesgo de los alimentos más frecuentes que dan lugar a la anafilaxia inducida por alimentos (cacahuete, nueces, camarón, huevo, leche, etcétera).

En un escenario urgente, el diagnóstico molecular nos ofrece numerosas ventajas como la facilidad para la toma de muestra (suero sanguíneo), la rapidez para obtención de los resultados, y el no requerir una preparación previa por parte del paciente; sin embargo, no está exento de ciertas limitaciones como el número de moléculas alérgicas disponibles comercialmente, la posibilidad de obtener diferentes resultados de acuerdo a la elección de la metodología utilizada, y que la positividad para moléculas alérgicas no implica una determinada reacción clínica; por lo que el análisis de estos resultados en el contexto de una anafilaxia debe acompañarse de una exhaustiva correlación clínica.⁵

Puntos clínicos clave



1. Para el abordaje del paciente con antecedente de anafilaxia (que no sea en contexto de alergia a medicamentos), posterior al contexto clínico, recomendamos iniciar el abordaje directamente con IgE específica a componentes moleculares alérgicos utilizando alguna de las dos multiplataformas.
2. Para documentar activación de la célula cebada podemos objetivar el diagnóstico de anafilaxia mediante el cálculo de la delta triptasa:⁶

$$\text{Delta triptasa (triptasa pico-triptasa basal)} > 1.2 \times \text{triptasa basal} + 2 \text{ ng/L.}$$

Caso clínico anafilaxia

Medicina interna-Urgencias/Alergología

Antonio Azuara-Sánchez, María de la Luz Hortencia García-Cruz, Paola Castro-Oteo*



Presentación del caso: paciente femenino de 29 años de edad, originaria de la Ciudad de México, refiere presentar mientras realizaba ejercicio aeróbico cuadro agudo de prurito en palmas y plantas acompañado de dermatosis generalizada caracterizada por habones pruriginosos, al que se agrega dolor abdominal y vómito con posterior mareo y pérdida de la fuerza. Es trasladada al servicio de urgencias, se diagnostica anafilaxia. Se inició con adrenalina intramuscular.

Abordaje a su llegada a urgencias:

Signos vitales: FC 110 lat/min, FR 22/min, TA: 110/70 mmHg, Temp. 36.1 °C.

Exámenes de sangre: glucosa y electrolitos séricos dentro de parámetros normales (se descarta parálisis hipokalémica e insuficiencia suprarrenal aguda). Triptasa positiva > 13.4 ng/mL.

Seguimiento: posterior a seis semanas se repite medición de triptasa sérica con resultado dentro de parámetros normales, se solicita plataforma multiplexada y se detecta positividad para Tri a 19 Omega 5 gliadina (16 ISU-E). Previo a realizar ejercicio consumió dos rebanadas de pan integral.

Conclusión: paciente sensibilizada a trigo con fenotipo anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo. Se indica no consumir trigo (de seis a ocho horas previo al ejercicio) y entrenamiento para reconocimiento y manejo de anafilaxia.

REFERENCIAS

1. Cardona V, Guilarte M, Labrador-Horrillo M. Molecular diagnosis usefulness for idiopathic anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2020;20(3):248-252. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000625>
2. Cardona V, Ansotegui IJ. Component-resolved diagnosis in anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016;16(3):244-249. Available in: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000261>
3. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018;11:121-142.
4. Yue D, Ciccolini A, Avilla E, Wasserman S. Food allergy and anaphylaxis. *J Asthma Allergy*. 2018;11:111-120.
5. Calvani MA, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia del Giudice M, Cravidi C, et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed*. 2020;91(Suppl 11):e2020012.
6. Passia E, Jandus P. Using baseline and peak serum tryptase levels to diagnose anaphylaxis: a review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2020;58:366-376. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08777-7>



Capítulo 8

Reactividad cruzada

Cross-reactivity

Norma Yvett González-Bobadilla,* Ricardo Landa-Gutiérrez,
Rodrigo Rosas-Fernández, Christian Berenice Hernández-Pérez

RESUMEN

Este capítulo explica el fundamento inmunológico de la reactividad cruzada entre los alérgenos. El diagnóstico molecular representa una herramienta objetiva que puede demostrar dicha reactividad cruzada, así como la sensibilización alérgica a panalérgenos y a determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada. Se presentan gráficos y figuras muy ilustrativas que serán de gran utilidad clínica para interrogar al paciente acerca de la relevancia clínica de los diferentes alérgenos que contienen panalérgenos y para entender cómo puede medirse la reactividad cruzada de acuerdo con la homología, similitud e identidad entre los alérgenos.

INTRODUCCIÓN

La reactividad cruzada describe una situación en la que un individuo ha producido IgE específica contra un alérgeno, el cual llamaremos alérgeno sensibilizador original; dicha IgE específica no logra discriminar a otros alérgenos similares (que generalmente son homólogos con alta similitud e identidad) de igual forma desencadenando síntomas alérgicos en el paciente.

La **similitud** es el **porcentaje de residuos alineados que son semejantes en cuanto a propiedades fisicoquímicas** tales como el tamaño, carga e hidrofobicidad. La **identidad** se refiere a **qué tan semejante es una secuencia de aminoácidos** derivada de dos proteínas. A mayor porcentaje de identidad, mayor probabilidad de reactividad cruzada.

Homología es el término aludido a la **ascendencia evolutiva común de dos secuencias**. La interacción de los anticuerpos con las proteínas homólogas puede desencadenar reacciones alérgicas o puede ser completamente irrelevante para el paciente. Es por eso que el contexto clínico, es decir la reactividad cruzada clínicamente relevante debe interrogarse dirigidamente.

La probabilidad de un cruce antigénico incrementa cuando dos proteínas homólogas tienen mayor similitud e identidad en sus secuencias.

REACTIVIDAD CRUZADA

Un anticuerpo generalmente tendrá preferencia por el alérgeno sensibilizador original por el que fue creado (por la presentación de antígeno y cambio de isotipo de los linfocitos B), sobre el otro alérgeno similar, debido a que un alérgeno tiene varias regiones

* Autor corresponsal.

Citar como: González-Bobadilla NY, Landa-Gutiérrez R, Rosas-Fernández R, Hernández-Pérez CB. Capítulo 8. Reactividad cruzada. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (s1): s155-s171. <https://dx.doi.org/10.35366/108844>

de unión a IgE (epítomos), la IgE específica se unirá a algunos de los epítomos de la secuencia altamente conservados en ambos alergen; sin embargo, algunas de estas inmunoglobulinas E específicas se dirigirán a una parte no conservada entre estos dos alergen revelando el alergen sensibilizador original.¹

Para determinar cuál es alergen sensibilizador original se utilizan los estudios de inhibición. Estos estudios competitivos son protocolos de detección de alergen por la IgE específica, en los cuales se valora la avidéz de la IgE específica frente a los dos alergen en estudio.²

MÉTODOS DE ESTIMACIÓN DE LA REACTIVIDAD CRUZADA

La importancia de los estudios de inhibición cruzada de IgE también radica en las estructuras terciarias o cuaternarias de las proteínas, mientras que los linfocitos T sólo reconocen epítomos de péptidos lineales cortos después de su procesamiento por las células presentadoras de antígeno, los anticuerpos se pueden unir a epítomos conformacionales. Éstos están formados por aminoácidos individuales o péptidos cortos que están ubicados en sitios no contiguos en la secuencia de aminoácidos y dispuestos en posiciones adyacentes en la superficie de la proteína. Por lo tanto, se denominan alternativamente epítomos discontinuos.³ Este tipo de estudios también son fundamentales para los anticuerpos que cruzan barreras filogenéticas más amplias como sucede en las profilinas (chenopodium-melón) y las tropomiosinas (cucaracha-cangrejo).

La naturaleza exacta de la estructura antigénica que induce la respuesta inmunitaria IgE primaria no se puede definir fácilmente y en la actualidad sólo se logra con estudios de inhibición bidireccionales que se han realizado en algunas poblaciones y por lo general a nivel de investigación y ya se encuentran descritos para algunas proteínas, pero no para todas.

Recientemente se ha propuesto una fórmula matemática que hace una relación entre identidad y similitud de secuencia en proteínas homólogas para estimar una probabilidad de reactividad cruzada: el A-RISC index,⁴ entre sus limitantes se encuentra la suposición sobre la estructuradora terciaria (las proteínas de la misma familia generalmente adoptan el mismo plegamiento) y la incapacidad de conocer algunas transformaciones en las proteínas por los procesos bioquímicos como modificaciones cotraduccionales o postraduccionales (*molecular allergology users guide*). Sin embargo, es una herramienta más accesible que nos permite estimar la probabilidad reactividad cruzada, aterrizando nuestro análisis diagnóstico desde las moléculas hasta el patrón de reacción clínica fundamental para la elección de nuestra inmunoterapia.

RELEVANCIA CLÍNICA

1. Aeroalergen-aeroalergen: Ole e 1-like

En un paciente con resultado positivo a Lig v 1 (Ligustrum) y Fra e 1 (fresno) (figura de Ole e 1) deseamos saber si existe reactividad cruzada entre ambas Ole e 1-like, realizamos un estudio de inhibición, el cual consiste en que uno de los alergen (Lig v 1) se encuentra fijo a una fase sólida, y el otro alergen (Fra e 1) se disuelve en una fase líquida, al mezclarlos con el suero del paciente, los alergen en las dos fases compiten por la unión a la IgE específica contra Ole e 1-like, si existe mayor afinidad del anticuerpo por los alergen en fase líquida (Fra e 1), inhibirá competitivamente la unión de los anticuerpos a los alergen de la fase sólida (Lig v 1). En los ensayos bidireccionales, los antígenos se intercambian en ambas fases, elucidando cuál de los dos inhibe en mayor grado al otro la unión a la IgE específica, mostrando cuál fue el alergen sensibilizador original (*Figura 1*). Estos ensayos se pueden realizar por

radioalergoadsorción (RAST), enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), inmunoblot o inmunocap.^{5,6}

En estudios de inhibición con Che a 1, y Ole e 1, la forma natural del segundo, sólo fue capaz de inhibir en 42% la unión de la IgE específica a Che a 1, lo cual correlaciona con su bajo grado de identidad de 30%.⁷

Para conocer los principales alérgenos sensibilizadores originales en pacientes mexicanos y con base en la toma de decisiones en nuestra inmunoterapia, se requieren estudios de inhibición a gran escala en nuestra población, la IgE de la mayoría de los pacientes se unirá a algunos de estos epítomos altamente conservados del ejemplo anterior entre las Ole e 1-like; otro panalérgeno importante en nuestra población son las PR-10 del aliso y roble. Aunque en otros países este tipo de estudios competitivos también se realizan para un solo paciente para mejorar decisiones terapéuticas.

2. Aeroalérgenos-alimentos: PR-10

Otro ejemplo clásico es su uso en panalérgenos; está ampliamente descrito que en la mayoría de los síndromes de alergia oral el alérgeno sensibilizador original es el polen. Mal d 1 (manzana) es un alérgeno incompleto porque es incapaz (o extremadamente ineficaz) de inducir anticuerpos IgE específica, pero es capaz de provocar síntomas debido a su capacidad para desencadenar mastocitos cargados con IgE anti-Bet v1 (abedul), el cual es el alérgeno sensibilizador original.¹

3. Alimentos-alimentos: parvalbúminas

Para demostrar un cruce antigénico entre barreras filogenéticas amplias Kuehn y sus colaboradores realizaron estudios de inhibición en 29 pacientes con alergia a pescado (bacalao) y pollo, en quienes encontraron un alto grado de reactividad cruzada para las proteínas parvalbúmina (Gal d 8) enolasa (Gal d 9) y aldolasa (Gal d 10) en el pollo con sus homólogas, en el pescado (bacalao) parvalbúmina (Gad m 1), enolasa (Gad m 2) y aldolasa (Gad m 3).²

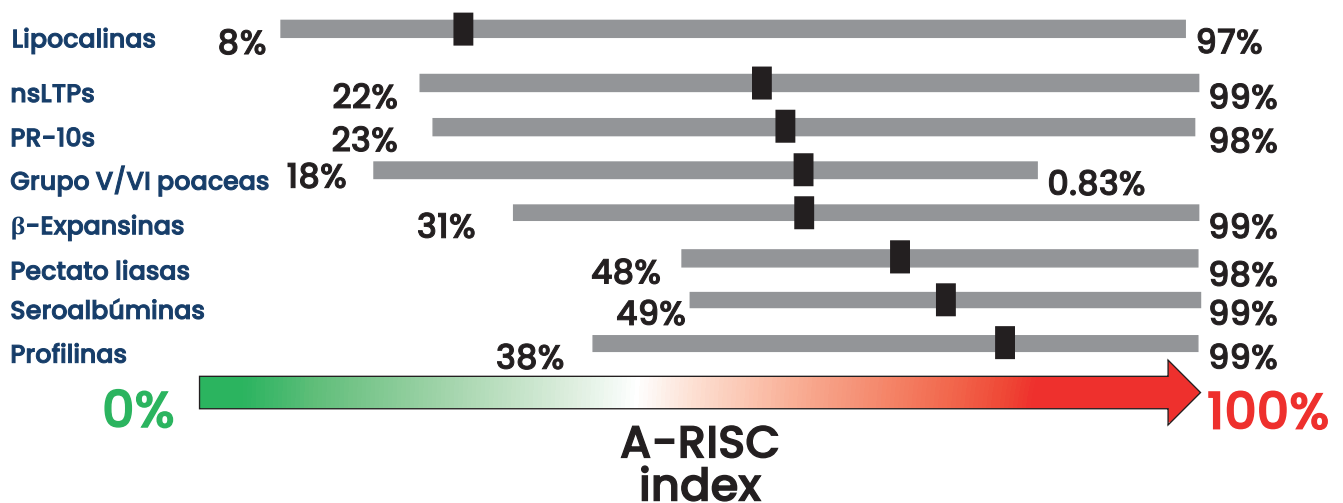


Figura 1: A-RISC Index para varias familias de alérgenos. Las barras grises corresponden a los rangos A-RISC observados. Las líneas horizontales negras indican el promedio del índice A-RISC para una familia. Traducido al español con autorización.³

Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados.

Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición.

En los síndromes aeroalérgenos-alimentos, las flechas de colores verde, morado, rojo y anaranjado señalan la relación entre el sensibilizador primario y los alimentos con los que se ha demostrado reactividad cruzada.

Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Un paciente mexicano con rinitis alérgica estacional, con prueba cutánea positiva a mezquite, fresno y olivo, una vez demostrado por componente resuelto que tenemos detrás de esta clínica positividad a Ole e 1-like (con o sin panalergenos involucrados), su alérgeno sensibilizador original puede ser el olivo si vive en la región del Valle de Guadalupe, si vive en la Ciudad de México o mezquite si habita en Aguascalientes.

Por la gran biodiversidad de especies existentes en nuestro país, somos propensos a patrones de polisensibilización por los aeroalergenos. Por lo anterior, realizar un diagnóstico por componente abre un nuevo paradigma en la búsqueda de precisión de nuestra inmunoterapia; sin embargo, aún tenemos un gran camino por recorrer y compromiso con nuestra población para describir nuevos alérgenos relevantes en nuestro país mediante tecnología inmunoproteómica como podría ser casuarina, rumex o jacaranda por poner algunos ejemplos.

Punto de buena práctica



1. Durante el interrogatorio debe establecerse la relevancia clínica de la reactividad cruzada entre diferentes alimentos y entre alimentos-aeroalergenos. La reactividad cruzada aeroalergenos-aeroalergenos será de gran utilidad para entender los perfiles de pacientes polisensibilizados.
2. Dada esta falta de estandarización de los extractos, y la polisensibilización que caracteriza a nuestra población, no podemos basar nuestra inmunoterapia en el habón de la prueba cutánea positiva más grande. El diagnóstico molecular, un buen interrogatorio y la interpretación molecular de reactividad cruzada con el A-RISC index nos permitirá una buena elección de inmunoterapia a pesar de no contar con estudios de inhibición. En los gráficos de barra de la guía colocamos el A-RISC index, el cual se interpreta que arriba de 75% de identidad y similitud de secuencias existe mayor probabilidad de reactividad cruzada y las flechas entre los alérgenos representan la reactividad cruzada ya demostrada por estudios de inhibición.

PANALERGENOS

Se define como panalérgeno a alérgenos pertenecientes a la misma familia de proteínas y que se mantienen presentes a lo largo del desarrollo evolutivo de las diferentes especies con un ancestro filogenéticamente compartido, ya que su función biológica es importante. En términos de alergia, su reconocimiento es realmente importante, pues puede traducirse en reactividad cruzada. Aunque existen miles de alérgenos, las familias de panalergenos clínicamente relevantes se limitan a unas cuantas como las pectato liasas, Ole e 1-like, PR-10, profilinas, polcalcinas, prolaminas (que incluyen nsLTP y proteínas de almacenamiento) para alérgenos del reino vegetal (tanto aeroalergenos como alérgenos alimentarios) y tropomiosinas, arginin cinasa, beta-parvalbúminas, lipocalinas, seroalbúminas para alérgenos del reino animal (tanto aeroalergenos como alérgenos alimentarios) (Figura 2A, 2B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, 7A, 8A, 8B, 10A, 10B, 11A, 11B, 12, 13, 14A, 14B, 14C).



Punto de buena práctica

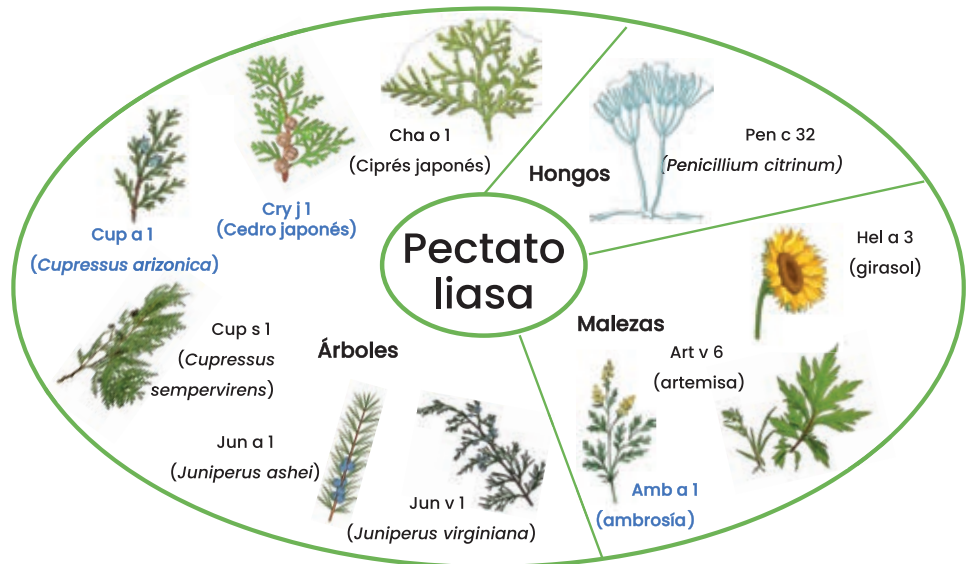
Durante el interrogatorio debe establecerse la relevancia clínica de la sensibilización a panalergenos, entendiéndose los síndromes polen-alimentos y los perfiles de pacientes "polisensibilizados" que en realidad presentan sensibilización a una familia de panalergenos.

DETERMINANTE DE CARBOHIDRATOS DE REACTIVIDAD CRUZADA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Tras la determinación *in vitro* de IgE específica, grupos de investigación notaron que en muchos de los pacientes polisensibilizados (20-30%) presentaban sensibilización hacia determinantes de carbohidratos de reactividad cruzada (CCD por sus siglas en inglés), los cuales glicosilan (en su forma natural o en extractos totales) a las proteínas alergénicas y particularmente IgE con unión a α -1,3-fucosa. Tras estudiar ampliamente el papel de dicha sensibilización se ha concluido que no representa alergia, ya que no se ha documentado una correlación clínica relevante.

Figura 2A:

Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.



Pectato liasa

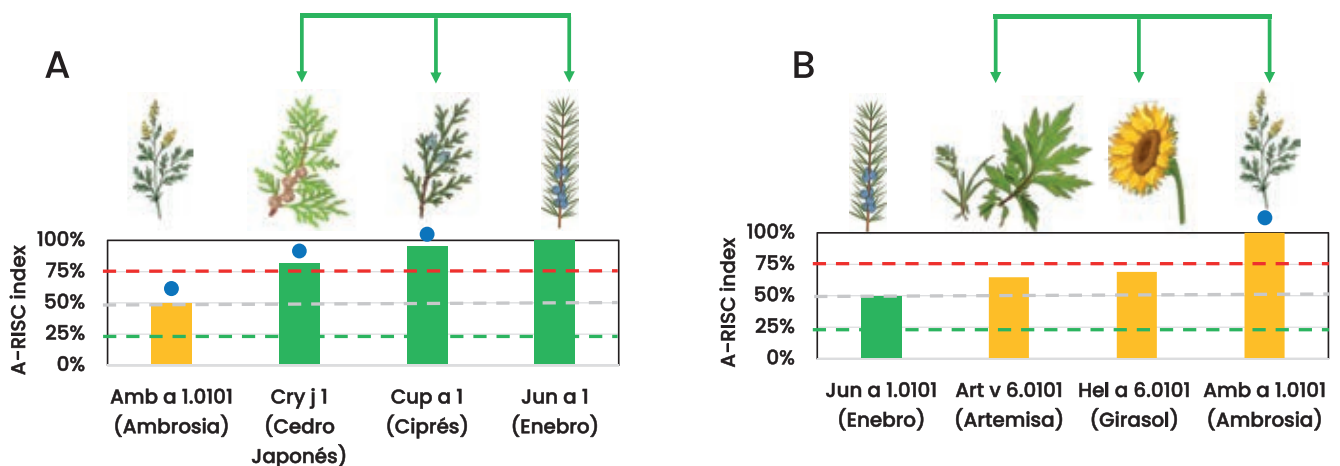


Figura 2B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las pectato liasas entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

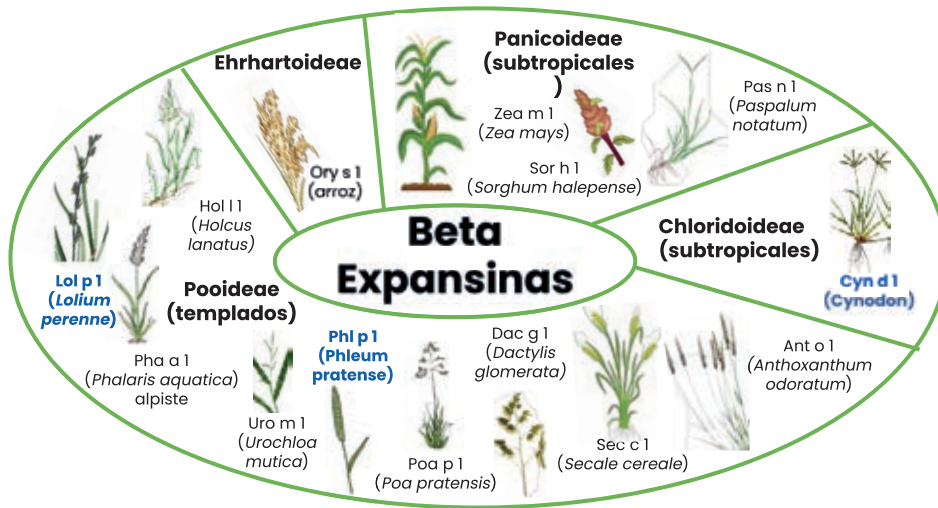


Figura 3A:

Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alergenios remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

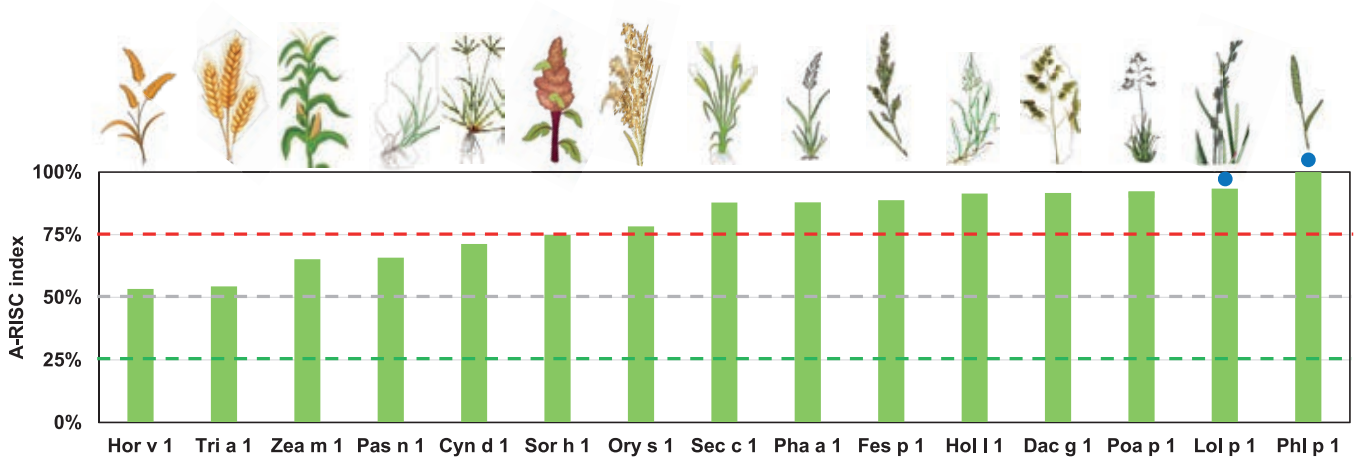


Figura 3B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alergenios de la familia de las beta-expansinas (grupo 1 de alergenios del pasto) entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alergenios señalados.

Los puntos azules identifican los alergenios con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Grupo 5

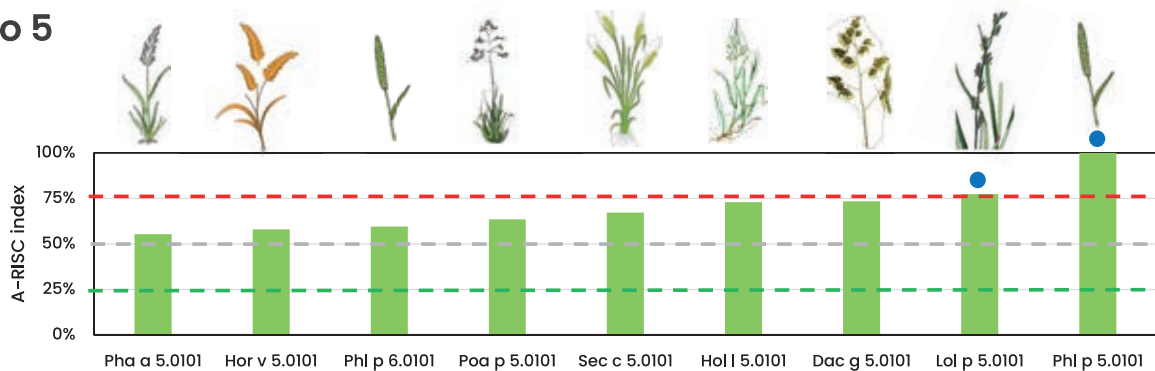


Figura 3C: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alergenios de la familia de las ribonucleasas (grupo 5 de alergenios del pasto) entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alergenios señalados.

Los puntos azules identifican los alergenios con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

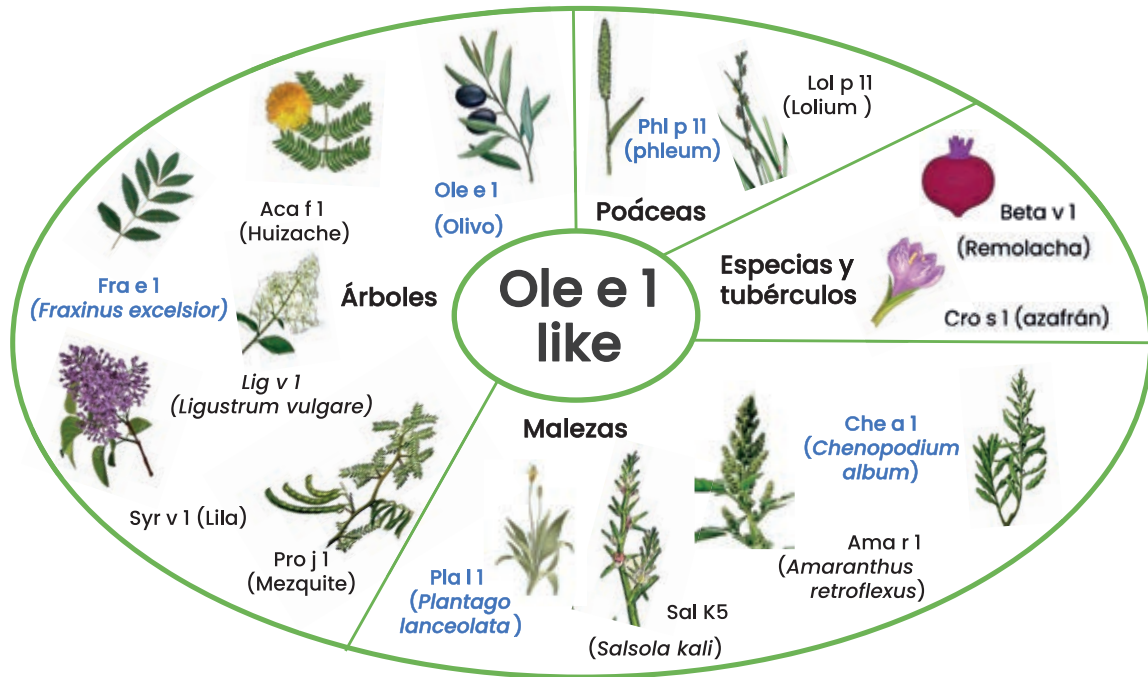


Figura 4A: Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

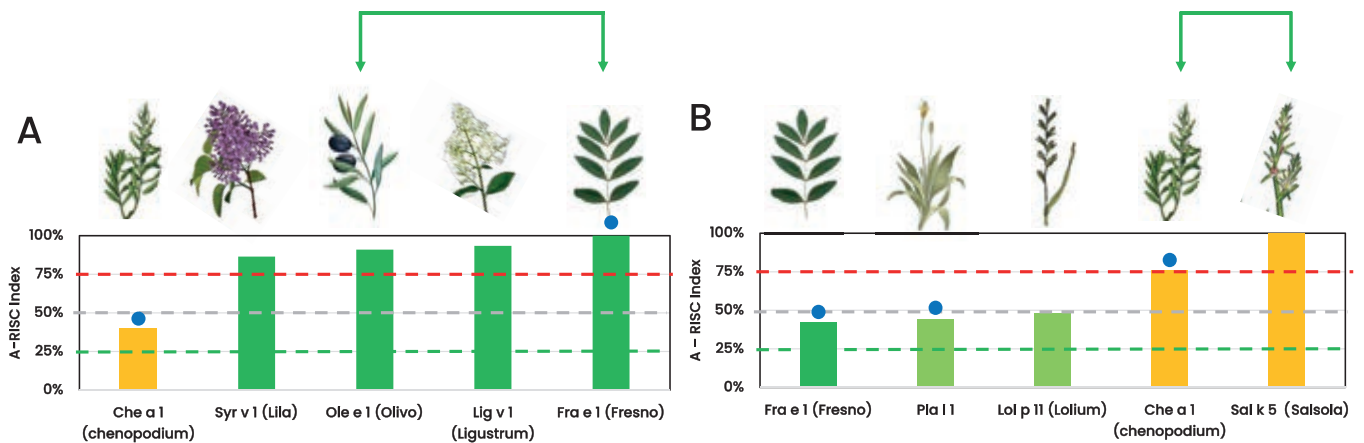


Figura 4B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia del *Ole e 1* y homólogos de *Ole e 1* entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

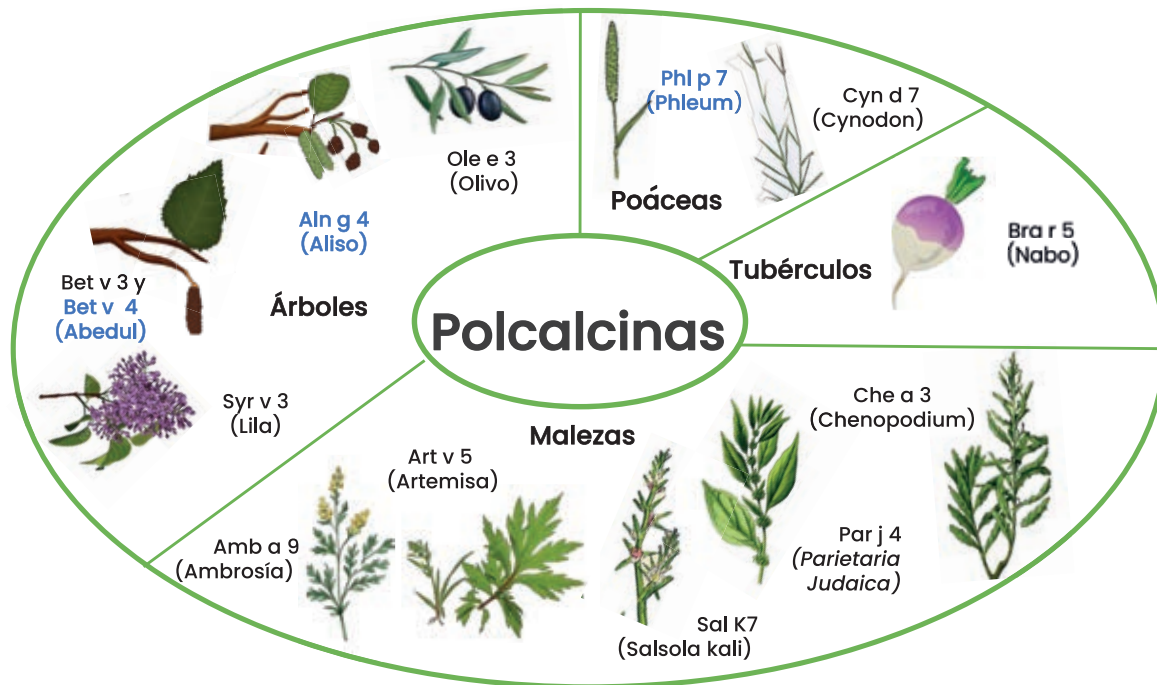


Figura 5A: Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

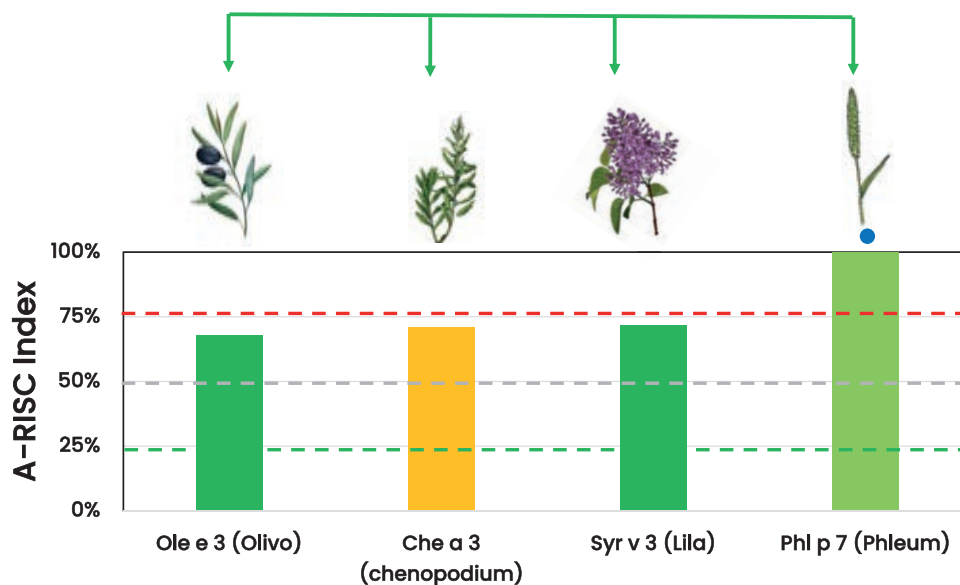


Figura 5B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las polcalcinas entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Lipocalinas

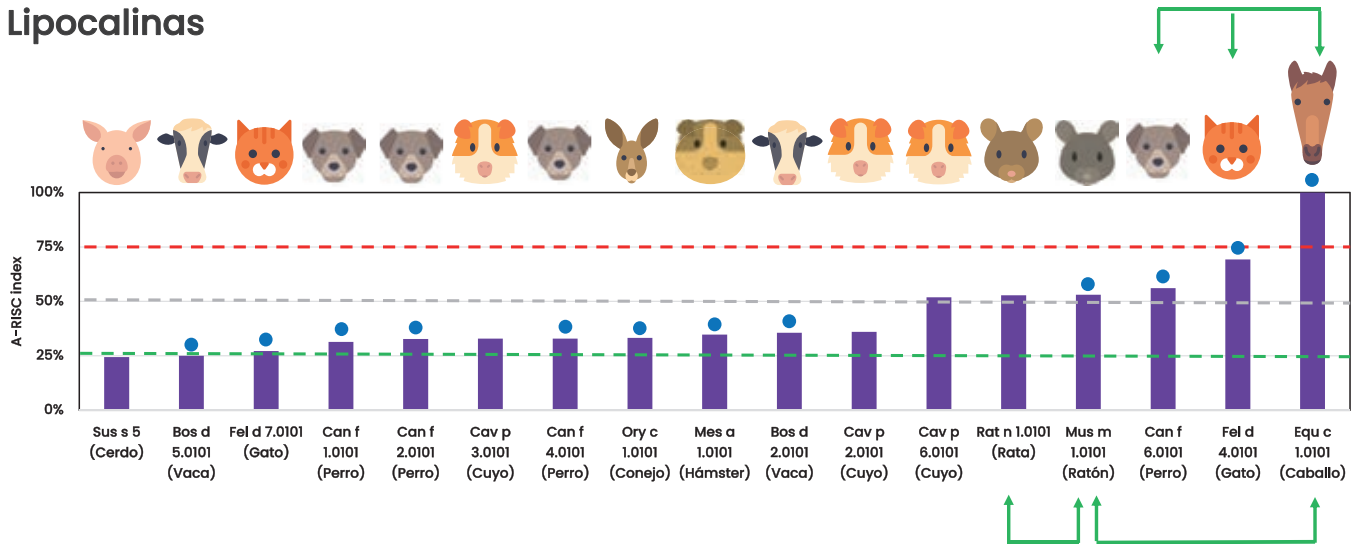


Figura 6A: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las lipocalinas entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Seroalbúminas

Síndrome o Asociación
Gato- Carne de cerdo
Leche- Carne de res/ cerdo
Huevo- Aves
Epitelio- Carne de conejo

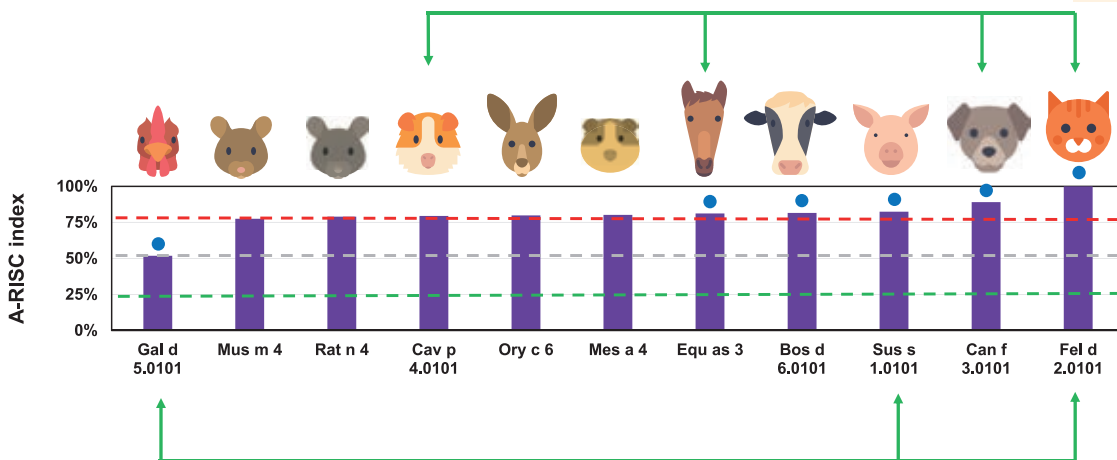


Figura 7A: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las lipocalinas entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

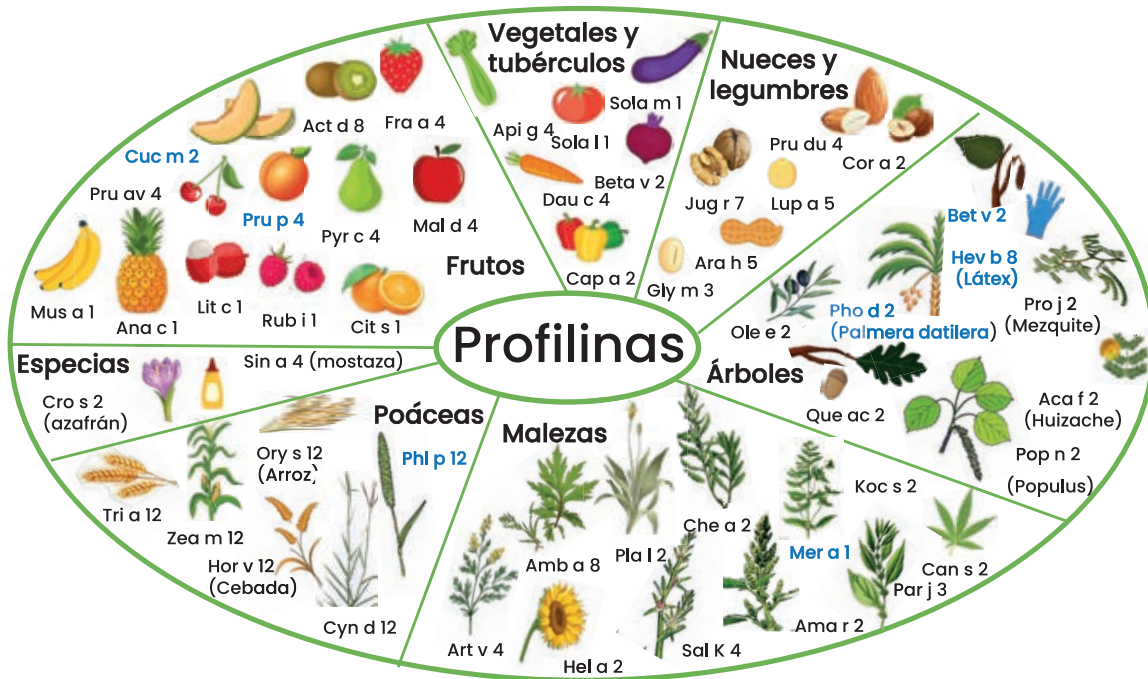


Figura 8A: Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

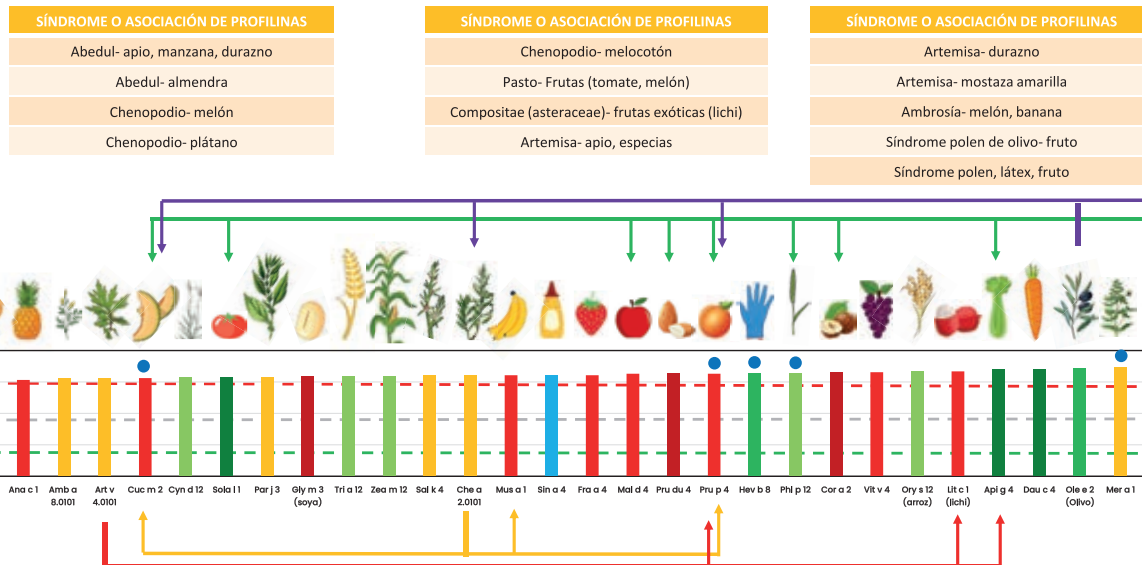


Figura 8B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las **profilinas** entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75%, 50% y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes. En la parte superior se enlistan los síndromes polen-alimento principalmente descritos.

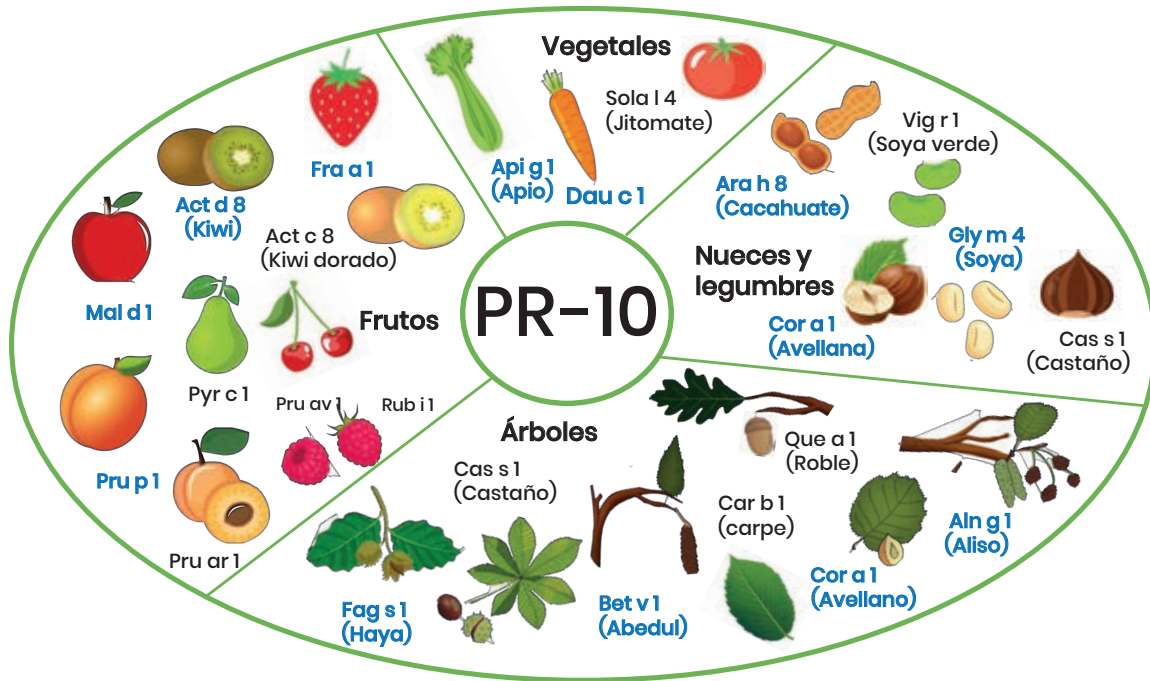


Figura 9A: Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Síndrome o Asociación PR- 10
Abedul- manzana
Abedul- avellana
Síndrome Abedul- fruta- vegetal
Abedul- manzana- zanahoria

Síndrome o Asociación PR- 10
Síndrome de abedul- apiaceae
Abedul- soya
Soya- nueces- frutas

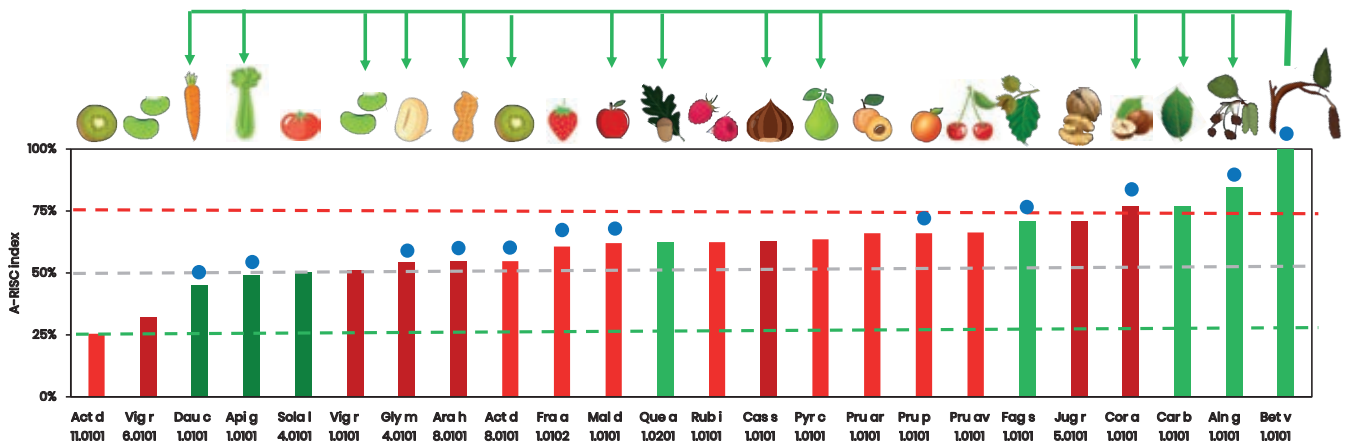


Figura 9B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las PR-10 (Bet v 1 y homólogos de Bet v 1) entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes. En la parte superior se enlistan los síndromes polen-alimento principalmente descritos.

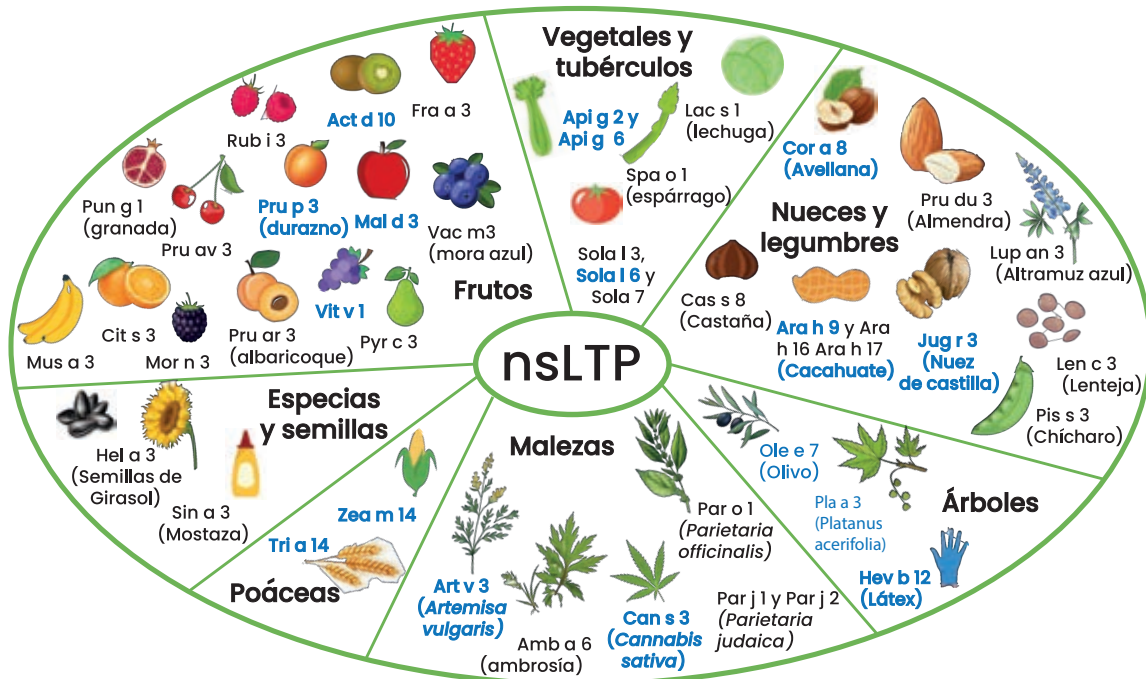


Figura 10A: Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Síndrome o asociación nsLTP
Ambrosía- banana
Ambrosía- melón
Artemisa- mostaza amarilla
Artemisa- durazno
Árbol de plátano- fruta (durazno)
Ciprés- durazno
Síndrome polen de olivo- fruto

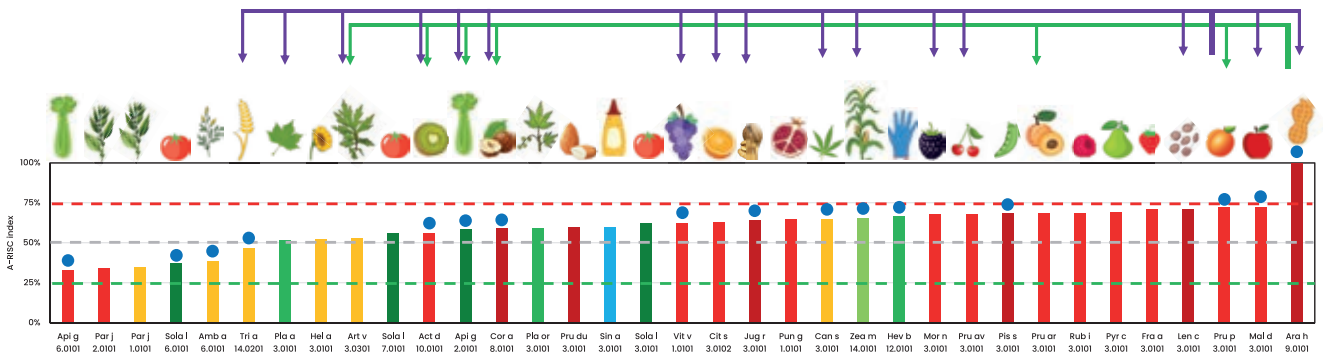


Figura 10B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las nsLTP entre diferentes fuentes alergénicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes. En la parte superior se enlistan los síndromes polen-alimento principalmente descritos.

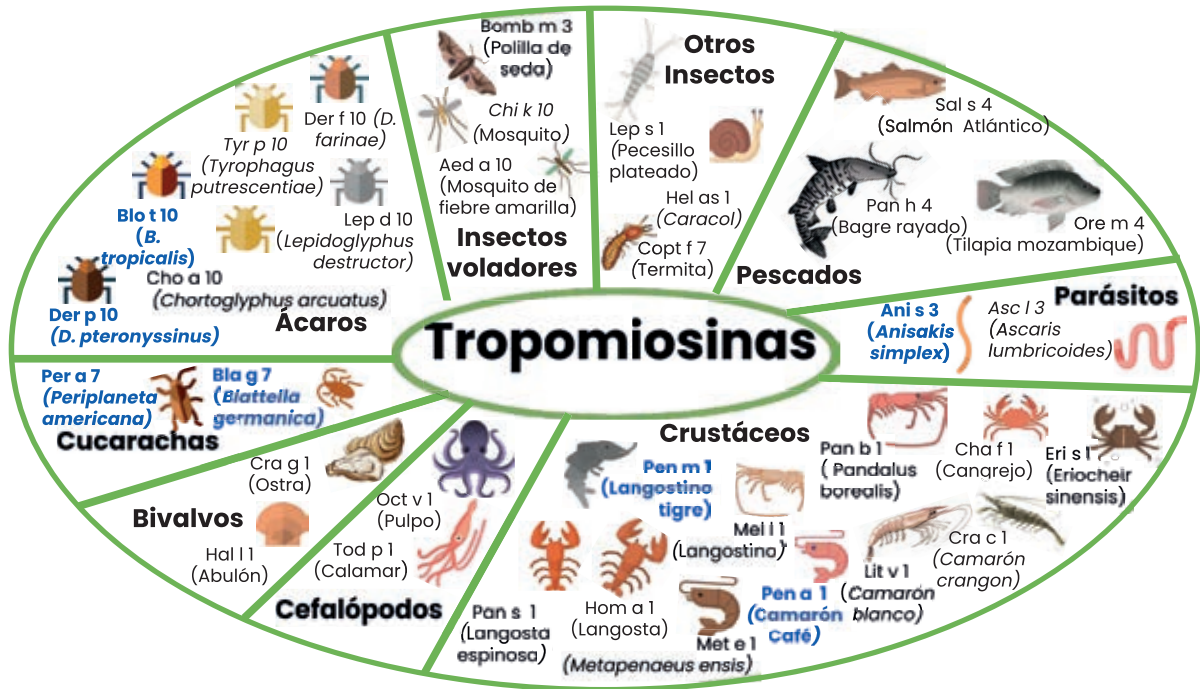


Figura 11A: Reactividad cruzada entre fuentes alérgicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alérgicas y alrededor las diferentes fuentes alérgicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Tropomiosinas

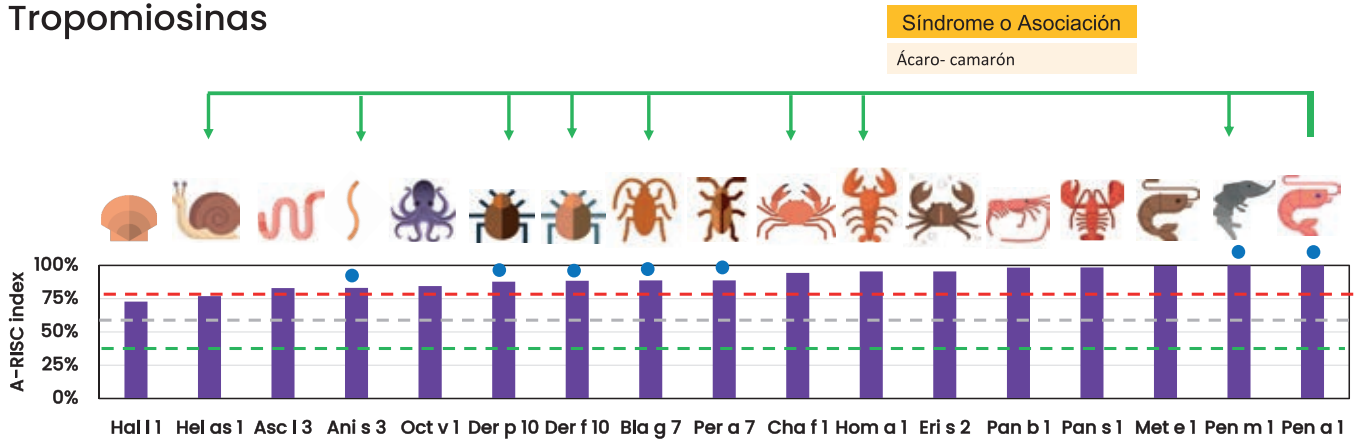


Figura 11B: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las tropomiosinas entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75%, 50% y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes. En la parte superior se enlista el síndrome aeroalérgeno-alimento principalmente descrito.

Arginin- cinasa

Síndrome o Asociación

Ácaro- camarón

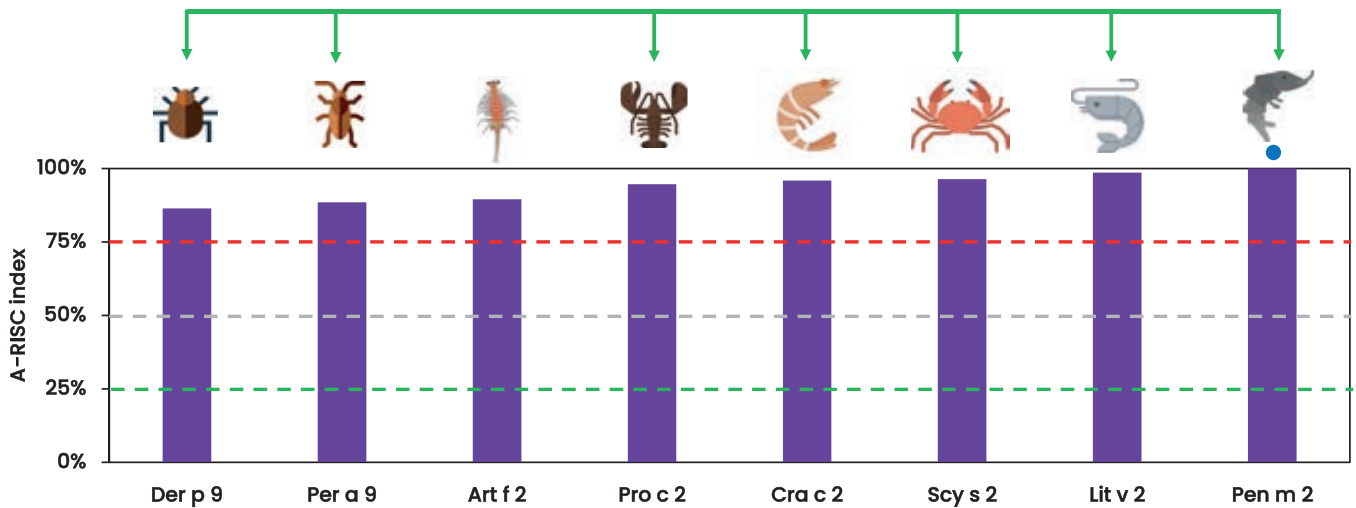


Figura 12: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las **arginin- cinasa** entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75%, 50% y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes. En la parte superior se enlista el síndrome aeroalérgeno-alimento principalmente descrito.

Beta- Parvalbúminas

Síndrome o Asociación

Pollo- Pez (bacalao)

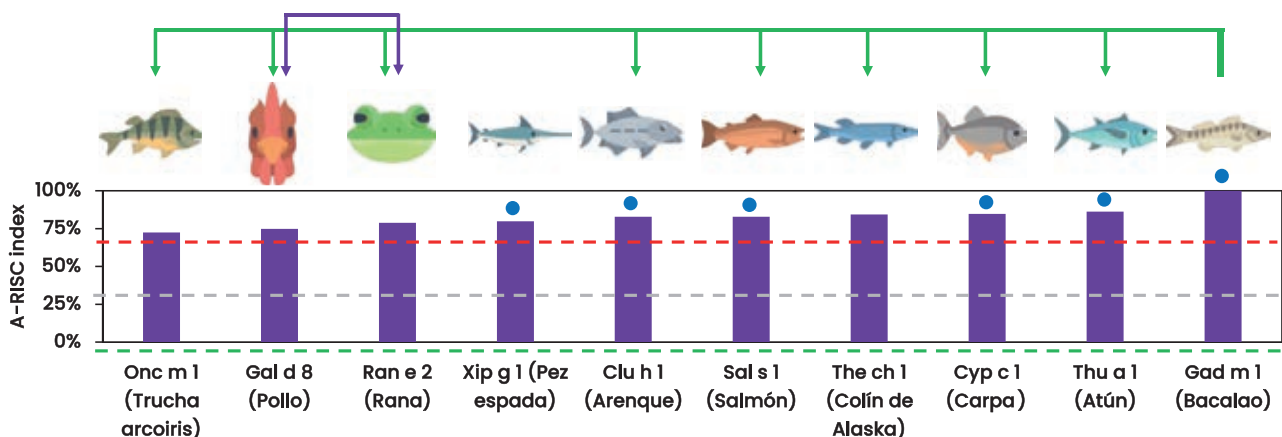


Figura 13: Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las **beta-parvalbúminas** entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75%, 50% y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes. En la parte superior se enlista el síndrome aeroalérgeno-alimento principalmente descrito.

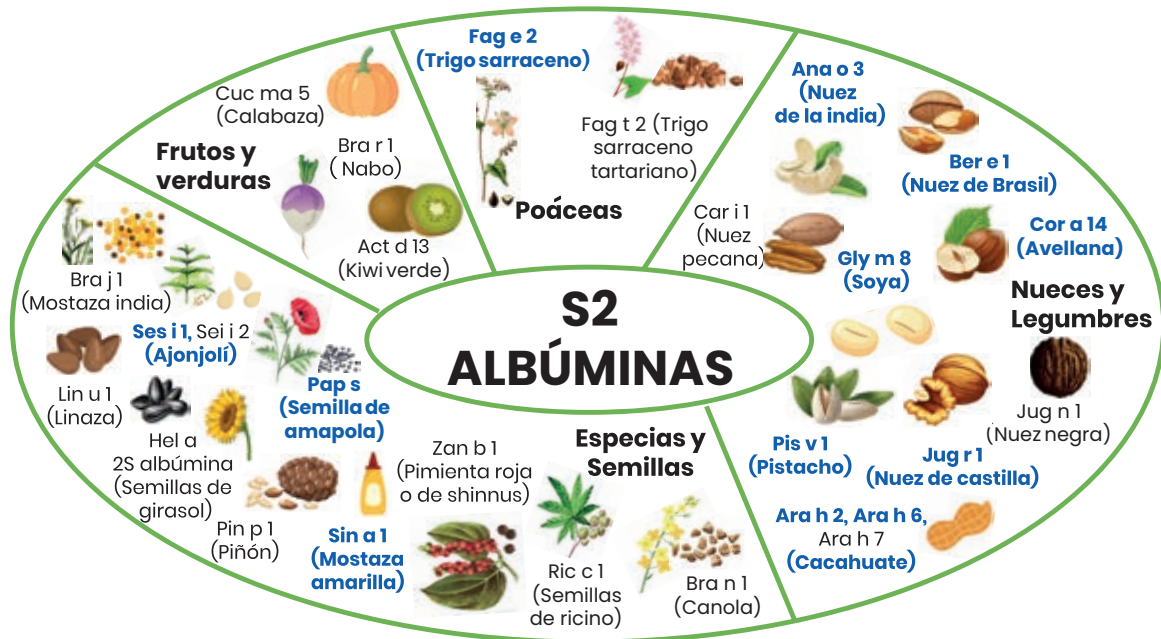


Figura 14A: Reactividad cruzada entre fuentes alérgicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alérgicas y alrededor las diferentes fuentes alérgicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

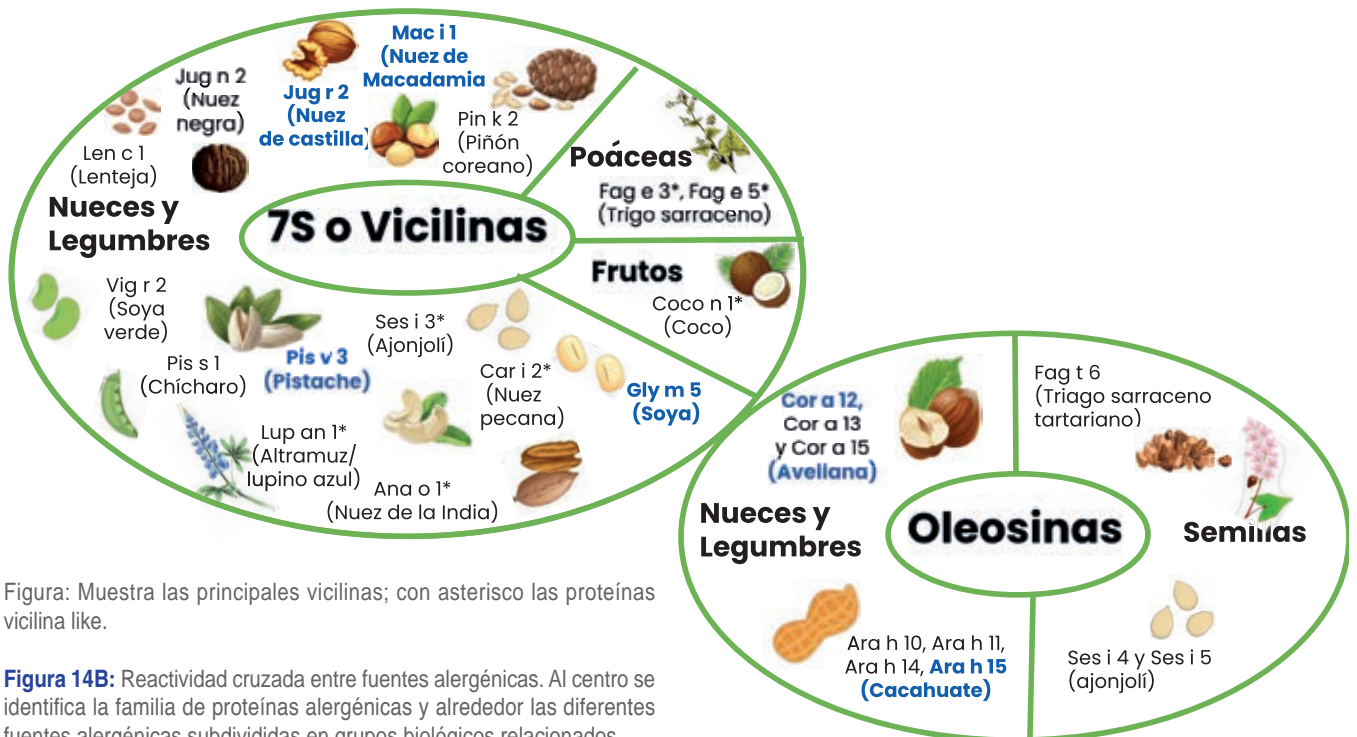
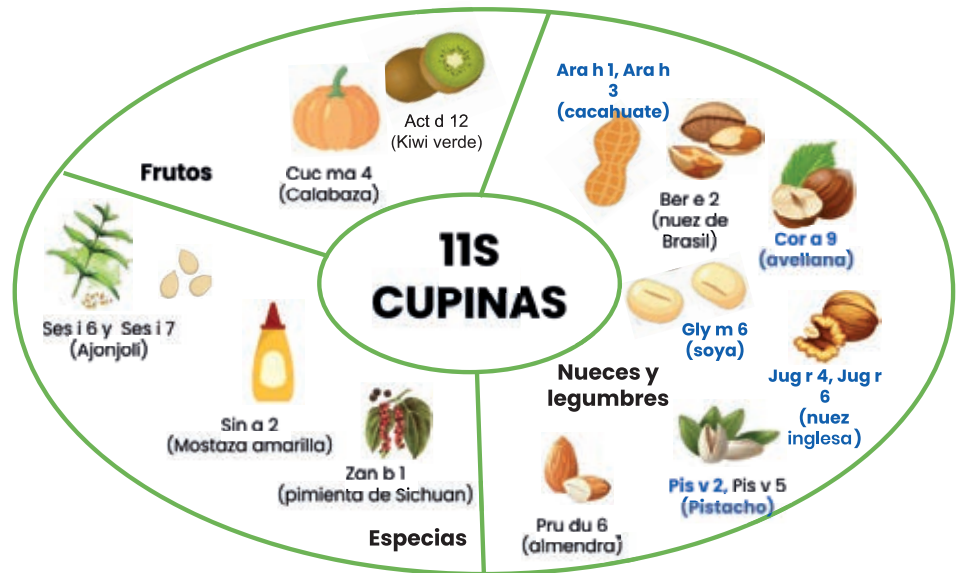


Figura: Muestra las principales vicilinas; con asterisco las proteínas vicilina like.

Figura 14B: Reactividad cruzada entre fuentes alérgicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alérgicas y alrededor las diferentes fuentes alérgicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

Figura 14C:

Reactividad cruzada entre fuentes alergénicas. Al centro se identifica la familia de proteínas alergénicas y alrededor las diferentes fuentes alergénicas subdivididas en grupos biológicos relacionados. Los alérgenos remarcados en azul identifican aquellos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.



Punto de buena práctica

La presencia de IgE específica dirigida a CCD puede representar falsos positivos y nula o muy poca relevancia clínica.

Para mejorar la especificidad de las pruebas *in vitro* se han desarrollado alérgenos recombinantes (prefijo “r”) que están exentos de glicosilación o se utilizan inhibidores de CCD. *Hay alérgenos que son naturales y que pueden presentar resultados falsos positivos como: nPhl p 4, nCyn d 1, nJug r 2, nCry j 1, nCup a 1, nOle e 1, nPla a 1 y nArt v 1.* Para resolver dicho obstáculo, se puede solicitar IgE dirigido hacia CCD: bromelina (Ana c 2), Hom s LF y lactoferrina. Las plataformas multiplexadas cuentan con inhibidores de CCD: MUXF y MMXF (bromelina de la piña, peroxidasa del rábano y oxidasa del ascorbato), capaces de unirse a la IgE específica a CCD y bloquear que ésta pueda dar un falso positivo en la lectura de los resultados. nArt v 1 se distingue por presentar una O-glicosilación, por lo que la reactividad a CCD no va a poder ser medida con bromelina o MUXF3.



Punto de buena práctica:

En un paciente polisensibilizado a polen, alimentos de origen vegetal, látex, veneno de himenópteros, descartar sensibilización a CCD y únicamente dirigir el abordaje diagnóstico hacia la sensibilización que ocasione el cuadro clínico: alergia respiratoria / alergia alimentaria / alergia al látex / alergia al veneno de himenópteros

REFERENCIAS

1. Aalberse RC. Assessment of allergen cross-reactivity. *Clin Mol Allergy*. 2007;5:2. Available in: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-5-2>
2. Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, Doyen V, Gomez-André SA, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat - a new clinical syndrome. *Allergy*. 2016;71(12):1772-1781. doi: 10.1111/all.12968.
3. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004;59(3):243-267. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00407.x.
4. Chruszcz M, Kapingidza AB, Dolamore C, Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One*. 2018;13(11):e0208276. doi: 10.1371/journal.pone.0208276.
5. Schmidt-Hieltjes Y, Teodorowicz M, Jansen A, den Hartog G, Elfving-Berendsen L, de Jong NW, et al. An alternative inhibition method for determining cross-reactive allergens. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(2):248-253. doi: 10.1515/ccm-2016-0172.
6. García Ortiz JC, Ventas P, Cosmes P, López-Asunsolo A. An immunoblotting analysis of cross-reactivity between melon, and plantago and grass pollens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1996;6(6):378-382.
7. Barderas R, Villalba M, Lombardero M, Rodríguez R. Identification and characterization of Che a 1 allergen from *Chenopodium album* pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127(1):47-54. doi: 10.1159/000048168.

Ligas de interés:

www.allergen.org

www.allergenonline.org

www.allergome.org

www.uniprot.org

www.fermi.utmb.edu/

www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/

www.pfam.xfam.org

http://rema.atmosfera.unam.mx/rema/REMA_SEMAFORO.aspx

**Guía Mexicana
de Alergia
Molecular**





**Guía Mexicana
de Alergia
Molecular**

