

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL DESARROLLO DE UNA HIPERSENSIBILIDAD
AGUDA MEDIADA POR IGE CONTRA EL CAMARÓN EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y título de
Especialista en Inmunología Clínica

PRISCILLA HIDALGO ARGUEDAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2025

DEDICATORIA

*A mis padres, Francisco y Graciela,
y a mi hermano Juan José, por
brindarme su amor y apoyo incondicional a lo
largo de todo este proceso.*

*De manera especial, a mi hermano
Felipe, mi fuente de inspiración para este
trabajo.*

*A mis tutores y profesores, quienes con su
guía y dedicación me han acompañado y
enseñado a lo largo de toda mi trayectoria
académica.*

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a Dios por darme la fortaleza, guía y oportunidad de alcanzar este gran logro académico. A mi familia, por su amor, apoyo incondicional y motivación constante a lo largo de mi formación. Sin ustedes, este logro no hubiera sido posible.

A mis profesores, quienes, con su conocimiento, dedicación y guía han contribuido de manera invaluable a mi desarrollo académico y profesional. Su apoyo y enseñanzas han dejado una profunda huella en mi trayectoria.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Inmunología Clínica.



Esp. Oscar Guevara Sánchez

Tutor

Esp. Silvia Araya Segura

Lectora

M.Sc. Daniela Jaikel Víquez

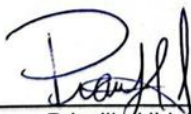
Lectora

MSc. Lucía Figueroa Protti

Coordinadora Especialidad en Inmunología Clínica

M.Sc. Ingrid Salas Campos

Directora Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología



Priscilla Hidalgo Arguedas

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
HOJA DE APROBACIÓN	iv
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE CUADROS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
JUSTIFICACIÓN	1
PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	3
OBJETIVOS	4
Objetivo General.....	4
Objetivos Específicos	4
MARCO METODOLÓGICO	5
Tipo de estudio	5
Población de estudio	5
Criterios de inclusión	5
Criterios de exclusión	5
Variables.....	5
Recolección de datos	5
Metodología.....	6
Análisis de datos	6
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.....	7
1.1 Antecedentes	7
1.1.1 Alergias Alimentarias.....	7
1.1.1.1 Alérgenos alimentarios de origen vegetal.....	7
1.1.1.2 Alérgenos alimentarios de origen animal.....	11
1.1.2 Hipersensibilidades.....	14
1.1.2.1 Hipersensibilidad tipo I.....	15
1.1.2.2 Hipersensibilidad tipo II.....	15
1.1.2.3 Hipersensibilidad tipo III.....	16
1.1.2.4 Hipersensibilidad tipo IV	18
1.1.3 Reacciones mediadas por IgE	19

1.1.4 Ruta de sensibilización.....	20
1.1.5 Función del sistema innato reconociendo alérgenos.....	20
1.1.6 Inflamación alérgica.....	22
1.1.7 Receptores de IgE.....	23
1.1.8 Mastocitos.....	24
1.1.9 Basófilos.....	25
1.1.10 Eosinófilos.....	26
CAPÍTULO 2. ALERGIA ALIMENTARIA.....	28
2.1 Alergia Alimentaria.....	28
2.1.2 Epidemiología.....	28
2.1.3 Epidemiología de alergia a los mariscos.....	30
CAPÍTULO 3. HIPERSENSIBILIDAD TIPO I.....	34
3.1 Hipersensibilidad.....	34
3.1.1 Fase de sensibilización.....	34
3.1.2 Fase efectora.....	35
3.1.3 Regulación y desensibilización.....	36
3.1.4 Fase tardía y cronicidad.....	36
3.1.5 Componentes Celulares de una Hipersensibilidad tipo I.....	37
3.1.5.1 Mastocitos.....	37
3.1.5.2 Anticuerpos IgE.....	39
3.1.5.3 Otras células inmunes involucradas en la hipersensibilidad tipo I.....	40
3.1.6 Reacción de Hipersensibilidad Tipo I a Pescado y Mariscos.....	41
CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICO DE UNA ALERGIA ALIMENTARIA.....	46
4.1 Diagnóstico.....	46
4.1.1 Historia Clínica.....	47
4.1.2 Test de <i>Prick</i>	48
4.1.3 Pruebas de IgE específica.....	48
4.1.4 Reto Oral.....	49
4.1.5 Prueba de activación de basófilos (BAT).....	50
4.1.6 Futuro del Diagnóstico de las Alergias a Alimentos.....	53
CAPÍTULO 5. TRATAMIENTOS.....	55
5.1 Tratamientos.....	55
5.1.1 Tratamiento para la alergia a los ácaros.....	55

5.1.2 Tratamiento para la alergia a los camarones	56
CAPÍTULO 6. REACCIÓN CRUZADA ENTRE ÁCAROS Y CAMARONES	59
6.1 Reacción Cruzada Ácaros y Camarones	59
DISCUSIÓN	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

RESUMEN

Las alergias alimentarias representan un importante problema de salud pública debido al incremento en su prevalencia y a las posibles manifestaciones clínicas graves, entre ellas la anafilaxia. Este trabajo aborda de manera integral los mecanismos inmunológicos que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por inmunoglobulina E (IgE), con especial énfasis en la reacción cruzada entre los alérgenos del camarón y los ácaros del polvo doméstico.

A lo largo del estudio se revisan los procesos celulares y moleculares implicados en la activación de mastocitos y basófilos, así como la liberación de mediadores inflamatorios responsables de los síntomas clínicos. Se destacan las principales proteínas alergénicas del camarón, como la tropomiosina y la arginina quinasa, las cuales presentan una alta homología estructural con proteínas presentes en los ácaros del polvo. Esta similitud molecular explica la reactividad cruzada observada en personas previamente sensibilizadas, que pueden desarrollar síntomas alérgicos e incluso anafilaxia tras la exposición a proteínas homólogas de origen alimentario.

El análisis bibliográfico permitió identificar evidencia sobre la importancia del diagnóstico molecular basado en componentes alergénicos, el cual facilita la diferenciación entre sensibilización verdadera y reactividad cruzada. Asimismo, se discuten las implicaciones clínicas de este fenómeno, los retos terapéuticos en el manejo de pacientes con alergia a mariscos y la necesidad de estrategias de educación y prevención para reducir los riesgos asociados a las reacciones graves.

En conclusión, la comprensión de los mecanismos inmunológicos que subyacen a la reacción cruzada entre ácaros y camarones contribuye al diagnóstico más preciso, al abordaje terapéutico adecuado y a la prevención de eventos anafilácticos en individuos susceptibles.

ABSTRACT

Food allergies represent a significant public health problem due to their increasing prevalence and the potential for severe clinical manifestations, including anaphylaxis. This work comprehensively addresses the immunological mechanisms involved in immunoglobulin E (IgE) mediated type I hypersensitivity reactions, with a particular focus on cross-reactivity between shrimp and house dust mite allergens.

Throughout the study, the cellular and molecular processes involved in the activation of mast cells and basophils are reviewed, as well as the release of inflammatory mediators responsible for the clinical symptoms. The main allergenic proteins in shrimp, such as tropomyosin and arginine kinase, are highlighted, as they exhibit high structural homology with proteins present in dust mites. This molecular similarity explains the cross-reactivity observed in previously sensitized individuals, who may develop allergic symptoms and even anaphylaxis after exposure to homologous food-derived proteins.

The literature review allowed for the identification of evidence regarding the importance of component-resolved molecular diagnostics, which facilitates the differentiation between true sensitization and cross-reactivity. The clinical implications of this phenomenon, the therapeutic challenges in managing patients with shellfish allergy, and the need for education and prevention strategies to reduce the risks associated with severe reactions are also discussed.

In conclusion, understanding the immunological mechanisms underlying cross-reactivity between dust mites and shrimp contributes to more accurate diagnosis, appropriate therapeutic management, and the prevention of anaphylactic events in susceptible individuals.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1.	
Probabilidad a partir de la historia clínica y posterior a la prueba que se utilizará para diagnosticar o no una alergia alimentaria mediada por IgE.....	47
Cuadro 2.	
Comparación de las técnicas diagnósticas.....	52
Cuadro 3.	
Estrategias de manejo de las alergias alimentarias.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.

Mecanismo de una hipersensibilidad tipo I..... 37

Figura 2.

Perfil proteico y antigenicidad de las proteínas del extracto de camarón..... 44

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP: Adenosín difosfato

AMP: Adenosín monofosfato

Ana c 1: Alérgeno de *Anacardium occidentale* 1

Ana c 2: Alérgeno de *Anacardium occidentale* 2

Ara h 1: Alérgeno de *Arachis hypogaea* 1

Ara h 3: Alérgeno de *Arachis hypogaea* 3

Bat: Basophil Activation Test (Prueba de activación de basófilos)

Bet v 1: Alérgeno principal de *Betula verrucosa*

Breg: Células B reguladoras

Blo t 10: Alérgeno de *Blomia tropicalis* 10

Bos d 5: Alérgeno de caseína de vaca

CD107a: Antígeno de superficie ligado a degranulación celular

CD13: Antígeno de superficie celular

CD164: Antígeno de adhesión celular

CD203c: Antígeno activado de basófilos

CD2: Receptor del complemento

CD23: Receptor de baja afinidad para IgE

CD40: Molécula coestimuladora en células B y presentadoras de antígeno

CLC: Cristales de *Charcot-Leyden*

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

CXCL8: Interleucina 8

CCR3: Receptor de quimiocinas CC tipo 3

CCL5: Quimiocina RANTES

CCL7: Quimiocina MCP-3

CCL1: Eotaxina-1

CCL13: MCP-4

CCL24: Eotaxina-2

CCL26: Eotaxina-3

Der f 10: Alérgeno 10 de *Dermatophagoides farinae*

Der p 10: Alérgeno 10 de *Dermatophagoides pteronyssinus*

ECHDC3: gen *Enzyme involved in fatty acid metabolism*
FceRI: Receptor de alta afinidad para IgE
FDA: *Food and Drug Administration*
Gal d 1: Alérgeno de huevo de gallina
GATA3: Factor de transcripción GATA binding protein 3
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
Hev b 6.02: Alérgeno de látex
HLA-DQA2: Subtipo del complejo mayor de histocompatibilidad clase II
HLA-DQB1: Subtipo del complejo mayor de histocompatibilidad clase II
HLA-DRA: Subtipo del complejo mayor de histocompatibilidad clase II
ICAM: Molécula de adhesión intercelular
IFN- α : Interferón alfa
IFN- γ : Interferón gamma
IgA: Inmunoglobulina A
IgE: Inmunoglobulina E
IgG: Inmunoglobulina G
IgM: Inmunoglobulina M
IL-1R2: Receptor de interleucina 1 tipo 2
IL-3: Interleucina 3
IL-4: Interleucina 4
IL-5: Interleucina 5
IL-7: Interleucina 7
IL-9: Interleucina 9
IL-10: Interleucina 10
IL-13: Interleucina 13
IL-21: Interleucina 21
IL-25: Interleucina 25
IL-31: Interleucina 31
IL-33: Interleucina 33
ILC2: Linfocitos innatos tipo 2
ILCregs: Linfocitos innatos reguladores
Jug r 2: Alérgeno de nuez
KLHL2: gen *Kelch-like protein 2*
Len c 1: Alérgeno de lenteja 1

Lit v 1: Alérgeno de Litus 1
Lit v 2: Alérgeno de Litus 2
Lit v 3: Alérgeno de Litus 3
Lit v 4: Alérgeno de Litus 4
Lit v 6: Alérgeno de Litus 6
Lit v HC: Lit v proteína de cadena pesada
Lit v PK: Lit v proteína quimérica/polimérica
Lit v Trx: Lit v proteína tipo tioredoxina
LTB4R: Receptor de leucotrieno B4
Mac-1: Integrina CD11b/CD18
NGF: Factor de Crecimiento Nervioso
NF-kB: Factor nuclear kappa B
NOD: Nucleotide-binding oligomerization domain (receptor intracelular)
OMS: Organización Mundial de la Salud
PADI4: Peptidil arginina desaminasa 4
Pen a 1: Alérgeno de *Penaeus* 1 (camarón)
PPP1R3D: Proteína reguladora 3D de la proteína fosfatasa 1
RceRII: Receptor tipo II de IgE de células efectoras
Rh: Rhesus factor (antígeno sanguíneo)
sIgE: IgE sérica específica
TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante beta
Th1: Linfocitos T helper tipo 1
Th17: Linfocitos T helper tipo 17
TLR: Receptor tipo Toll
TNF-a: Factor de necrosis tumoral
Treg: Linfocitos T reguladores
Tfr: Linfocitos T foliculares reguladores

JUSTIFICACIÓN

Las hipersensibilidades son procesos patológicos que se producen por interacciones específicas entre antígenos y anticuerpos o linfocitos sensibilizados. Una hipersensibilidad es la excesiva respuesta inmunitaria contra antígenos ambientales, usualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y un mal funcionamiento del sistema. Las respuestas inmunes normales permiten diferenciar lo propio de lo extraño y eliminar patógenos. Cuando estas respuestas son exageradas, o se producen contra una molécula inofensiva, desarrollan enfermedades, y se clasifican como mecanismos de daño o mecanismos de hipersensibilidad.¹

La hipersensibilidad tipo I se caracteriza por producir reacciones en las que los antígenos son reconocidos por inmunoglobulinas E (IgE) específicas que se encuentran unidas a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica. Dentro de estas se encuentran las alergias a los alimentos. Las alergias alimentarias son un efecto adverso provocado por una respuesta inmune específica que puede presentarse cada vez que un individuo se exponga a un alimento en específico. Se consideran un problema de salud que afecta tanto a niños como adultos cuya prevalencia se ha incrementado en la última década.¹ La reactividad cruzada entre los alérgenos puede llegar a complicar el diagnóstico y el tratamiento de una alergia alimentaria. Esto puede llevar a que muchos pacientes estén sensibilizados a ciertos alimentos sin manifestar reactividad clínica.² Estas reacciones alérgicas por alimentos pueden causar la muerte y la mejor terapia es la eliminación del alimento desencadenante.¹

Las alergias alimentarias son un problema creciente de salud pública. Cada día se descubren nuevas reacciones a diferentes alimentos y según estudios recientes, esta dinámica continuará creciendo en el futuro. El análisis de alérgenos se convierte en una herramienta esencial para cualquier producto, ya que, de producirse alguna reacción alérgica, los consumidores tendrán la facilidad de conocer los alimentos que pueden haberla causado, detectando así nuevas intolerancias en su organismo.¹

Los camarones son un alimento de consumo importante para algunos costarricenses. Se ha demostrado que este alimento posee proteínas altamente alergénicas. Existe información de que estas proteínas son la causa principal para desarrollar alergia a los camarones y que predispone

a las personas a presentar una reacción de hipersensibilidad cuando se realizan las pruebas alérgicas cutáneas como el test de *prick*.^{3,1}

Actualmente la alergia al camarón ocupa un lugar importante como causa de alergia alimentaria de tipo 1 y de anafilaxia inducida por alimentos. En la alergia al camarón se observó que la proteína muscular tropomiosina presenta una distribución amplia y es capaz de desarrollar una reactividad cruzada que lleva a que se defina como un panalérgeno de invertebrados.⁴ Esta alergia es causada por varios factores, incluyendo factores genéticos y exposiciones ambientales. Dentro de los factores ambientales están implicados en la patogénesis del desarrollo de la alergia al camarón como la exposición a alérgenos, la dieta, la higiene, la microbiota intestinal, la vitamina D, la contaminación y la coexposición a ácaros del polvo o cucarachas.⁵

En este trabajo se pretende realizar una revisión bibliográfica para poder entender y explicar mejor como se desarrolla una hipersensibilidad específica a los camarones, porqué se desarrollan después de haber estado expuestos a este alérgeno toda su vida y como varía la respuesta del sistema inmune. Así mismo, determinar cuáles son los motivos del desarrollo de una reacción cruzada con los ácaros del polvo doméstico. También la importancia está en poder educar a la población en cómo tratar una alergia a un alimento y como evitar la reacción alérgica.

PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Por qué las personas no sensibilizadas pueden llegar a desarrollar una hipersensibilidad aguda mediada por IgE específica contra camarones, habiendo estado expuestos a este alérgeno toda su vida?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el estado actual del conocimiento en relación con el desarrollo de la hipersensibilidad aguda mediada por IgE contra camarón en adultos previamente asintomáticos.

Objetivos Específicos

Caracterizar los camarones como alimentos con potencial de provocar una alergia alimentaria.

Describir el mecanismo de acción de las hipersensibilidades tipo 1.

Determinar las causas posibles por las que una persona asintomática, genera una reacción alérgica aguda habiendo tenido una exposición previa al alérgeno.

Analizar la relación antigénica que existe entre las proteínas de los camarones y los ácaros.

Determinar la frecuencia y las características de las reacciones de hipersensibilidad severa inducidas por proteínas del camarón en la población de estudio.

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Revisión bibliográfica sistemática.

Población de estudio

Artículos científicos, revisiones bibliográficas e investigaciones que incluyan temas como Hipersensibilidad tipo I, alergias alimentarias, alergias a mariscos y sensibilización.

Criterios de inclusión

Artículos científicos, revisiones bibliográficas y reportes de casos. La información que se consultó estaba en el idioma español o inglés y con fechas de publicación entre 2003 y 2025. Que cumpliera con los criterios de búsqueda de los temas señalados en el punto anterior.

Criterios de exclusión

Casos clínicos que no mencionan alergias alimentarias e investigaciones en animales y a nivel *in-vitro*.

Variables

Las variables que se utilizaron fueron el mecanismo de acción de la hipersensibilidad tipo I, los alimentos más comunes que producen una alergia alimentaria, la frecuencia con la que los camarones producen shock anafiláctico, las consecuencias luego de haberse expuesto a un alérgeno y las reacciones cruzadas entre los ácaros y los camarones.

Recolección de datos

Los datos se obtuvieron mediante una recopilación de información utilizando los buscadores Pubmed y Google Scholar. Estos ayudaron a la recopilación de la información y todo lo

encontrado se fue diferenciando entre cuales eran útiles para este trabajo y cuáles se descartan según lo establecido en los criterios de inclusión y de exclusión.

Metodología

La información se buscó en internet. Fue información en inglés y español para aumentar el área de investigación. Se escogió la información según su relevancia y calidad. La información se obtuvo de las bases de datos de Google Scholar que es especializado en literatura académica, bases de datos internacionales y en bases de datos específicas como las organizaciones especializadas en alergias.

Análisis de datos

El análisis de los datos se realizó según los aspectos que fueron relevantes para la revisión bibliográfica. Esto se estableció según los objetivos seleccionados para el proyecto y se fue agregando la información que se consideró importante. Se revisaron alrededor de 120 artículos científicos, sin embargo, solo se incluyeron 90 que cumplían con los criterios de inclusión. Las palabras claves que se utilizaron fueron: alergia alimentaria, epidemiología, camarón, ácaros del polvo doméstico, reacción cruzada, tropomiosina, anafilaxia, diagnóstico y tratamiento. La información se organizó según los objetivos establecidos.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

1.1 Antecedentes

1.1.1 Alergias Alimentarias

Una alergia alimentaria es una reacción que se desencadena por la presencia de antígenos proteicos alimenticios, que normalmente se caracterizan por ser inofensivos en la población. La presencia de estas alergias, cada vez va en aumento y la atención hacia ellas podría mejorar, ya que, la solución más recomendada es evitar los alimentos, por lo tanto, un adecuado diagnóstico, prevención y tratamiento correcto son indispensables para su manejo.⁶

Una reacción adversa a un alimento representa una respuesta clínica anormal asociada al consumo de un alimento. Estas se pueden clasificar como intolerancias o alergias según su mecanismo fisiopatológico. Una intolerancia a un alimento es una respuesta adversa al alimento debido a las características propias del alimento o de la persona. Las intolerancias alimentarias son consideradas la mayoría de las reacciones adversidad a los alimentos. Una alergia alimentaria, se refiere a una respuesta inmunológica anormal a un alimento. Estas reacciones se van a presentar en la persona cada vez que se consume el alimento.⁷

En los últimos 15 años han aumentado el número de alérgenos descritos que se han secuenciado. Se han analizado alérgenos alimentarios vegetales y animales. Con respecto a los alérgenos alimentarios, alrededor del 60% de los alérgenos vegetales pertenecen a solo cuatro familias de proteínas: prolaminas, cupinas, relacionadas con *Bet v 1* y profilinas. Los alérgenos alimentarios animales más comunes son las tropomiosinas y las caseínas.⁸

1.1.1.1 Alérgenos alimentarios de origen vegetal

Superfamilia de la prolamina

La superfamilia de las prolaminas está compuesta por tres grupos principales de alérgenos alimentarios vegetales que son las albúminas 2S, las proteínas de transferencia de lípidos no específicas y los inhibidores de la alfa-amilasa/tripsina.⁹

Esta superfamilia se origina de las proteínas de reserva de los cereales, ricas en prolina y glutamina, solubles en alcohol. Las prolaminas ricas en azufre y los inhibidores de α -amilasa/tripsinas presentes en semillas de monocotiledóneas.⁸

Todas estas proteínas de bajo peso molecular son ricas en cisteína, presentan plegamientos tridimensionales similares, ricos en hélices alfa, y son estables al procesamiento térmico y la proteólisis.⁹

Prolaminas de los cereales

Las prolaminas de los cereales también llamadas gluteninas y gliadinas en el trigo, secalinas en el centeno y hordeínas en la cebada, son las principales proteínas de almacenamiento que se encuentran en el endospermo de los granos de cereales.⁹

Estas presentan una estructura α -helicoidal alterada por dominios repetitivos. Constituyen cerca de la mitad de las proteínas de granos como trigo, cebada y centeno. En el trigo, forman grandes polímeros con enlaces disulfuro, insolubles en soluciones salinas pero solubles en alcoholes acuosos. Estas proteínas no solo participan en el inicio de la celiaquía, sino que también algunas, como las gliadinas γ , α y ω -5 que pueden desencadenar alergias mediadas por IgE.⁸

Las proteínas del trigo intervienen en tres vías de sensibilización: inhalación, contacto con la piel e ingestión. La vía implicada depende de la forma de exposición al alérgeno y del mecanismo inmunitario. La alergia al trigo se caracteriza por la activación de las células Th2, que puede provocar reacciones mediadas por inmunoglobulina E y reacciones no mediadas por IgE. Las reacciones mediadas por IgE son inmediatas, se caracterizan por la presencia de anticuerpos IgE específicos del trigo y pueden ser potencialmente mortales.¹⁰

Inhibidores bifuncionales

El papel biológico de los inhibidores de las hidrolasas vegetales es principalmente la defensa contra plagas de insectos y hongos patógenos, mientras que rara vez participan en la regulación de la actividad de las enzimas vegetales endógenas.¹¹

Las prolaminas pueden sensibilizar a las personas por dos vías. La vía respiratoria, causando alergias ocupacionales como el asma del panadero por exposición a harina de trigo y la digestiva.⁸

Estos inhibidores interfieren con la digestión de almidones y proteínas vegetales al inhibir las enzimas intestinales de los insectos. Los inhibidores de esta familia se producen en el trigo, la cebada, el centeno, el arroz y el maíz. Los miembros alergénicos de esta familia pueden sensibilizar a pacientes atópicos susceptibles mediante ingestión o inhalación.⁹

Los alérgenos mejor caracterizados son los inhibidores de α -amilasa del arroz, y también se ha identificado una subunidad vinculada con la alergia al trigo.⁸

Albúminas 2S

Las albúminas 2S constituyen un grupo importante de proteínas de almacenamiento presentes en muchas plantas. Incluyen alérgenos importantes de frutos secos y semillas, como la nuez de Brasil, la nuez de nogal, el sésamo y la mostaza. Son proteínas heterodímeras que constan de dos cadenas polipeptídicas de aproximadamente 4 y 9 kd, unidas por cuatro enlaces disulfuro.⁹

Su función principal es el almacenamiento, sin embargo, también cumplen otras funciones fisiológicas⁸ cómo actuar como reserva de nitrógeno para la germinación y una actividad antimicrobiana.¹²

Se han identificado como alérgenos alimentarios importantes, tanto ocupacionales como digestivos, siendo componentes principales de varios alimentos: maní, mostaza, nueces, sésamo, castañas, anacardos, almendras y semillas de girasol.⁸

Superfamilia de la cupina

Las cupinas son una superfamilia de proteínas funcionalmente diversa que comparten un dominio estructural central de barril beta, al que se le dio el término cupina. La superfamilia de las cupinas comprende las principales proteínas de almacenamiento de globulinas, principalmente de legumbres y frutos secos.⁹

En esta familia los principales alérgenos son las globulinas 7S y 11S de la soja, *Ara h 1* y *Ara h 3* del maní, *Ana c 1* y *Ana c 2* de los anacardos, las globulinas 7S *Jug r 2* de las nueces, *Len c 1* de las lentejas, y las globulinas 7S del sésamo y las avellanas. También se ha demostrado que las globulinas 11S son alérgenos de las almendras, también conocidas como AMP, y de las avellanas.⁸

Familia *Bet v 1*

Los alérgenos de tipo *Bet v 1* se caracterizan por ser inestables al calor y la digestión. El *Bet v 1* del polen de abedul actúa como el principal agente sensibilizante.⁹

La reactividad cruzada más frecuente en alergias alimentarias vegetales es la asociada al polen de abedul. Esto ocurre por la reacción cruzada de la IgE frente al alérgeno principal del polen (*Bet v 1*) y sus homólogos presentes en frutas y verduras como manzana, apio y maní. En algunos casos, los alérgenos similares al *Bet v 1* en apio, zanahoria y soja también pueden provocar reacciones sistémicas.⁸

Familias menores

Quitinasas

Las quitinasas son un grupo diverso de enzimas que catalizan la degradación de la quitina mediante la ruptura de los enlaces β -(1-4), y algunas de ellas también son conocidas por su actividad antimicrobiana.¹²

Las quitinasas de clase I poseen un dominio N-terminal con capacidad de unirse a la quitina. Este dominio comparte gran similitud con el alérgeno principal del látex (*Hev b 6.02*). En frutas como aguacate, plátano y castañas, estas quitinasas han sido identificadas como alérgenos principales, mostrando reactividad cruzada con *Hev b 6.02*.⁸

1.1.1.2 Alérgenos alimentarios de origen animal

Tropomiosinas

Las tropomiosinas son proteínas termoestables presentes en células musculares y no musculares que forman polímeros sobre los filamentos de actina.⁶ Tiene una masa molecular de aproximadamente 35 a 38 kDa con una estructura espacial conservada compuesta por dos subunidades idénticamente enrolladas.¹³

Son los alérgenos principales de los mariscos, especialmente de camarones, cangrejos, calamares y abulones. La región C-terminal contiene epítomos clave para la unión de la IgE, ausentes en tropomiosinas de vertebrados, lo que explica la falta de reactividad cruzada con proteínas musculares animales.⁸

Su estructura estable hace que la tropomiosina sea resistente al procesamiento de alimentos, conservando un alto potencial alergénico tras el calentamiento y la exposición a condiciones ácidas.¹²

Parvalbúminas

La parvalbúmina es un alérgeno termoestable presente en el músculo del pescado, con un peso molecular de 10 a 13 kDa.¹³ Son las principales proteínas alergénicas del pescado y pertenecen a la familia de proteínas de unión al calcio. Se dividen en dos linajes, α - y β -parvalbúminas.⁸

Las parvalbúminas del pescado presentan una estructura espacial conservada que consta de seis hélices α , organizadas por el dominio AB en el extremo N-terminal y el dominio CD-EF en el extremo C-terminal.¹³ Se han identificado β -parvalbúminas en múltiples especies de peces óseos, lo que las convierte en panalergenos de los peces. También se han descrito parvalbúminas alergénicas en la raya roja y una α -parvalbúmina en la rana, lo que explica la reactividad cruzada entre pescado y rana en personas alérgicas al pescado.⁸

Caseínas

Las caseínas determinan las características fisicoquímicas, fisiológicas y biológicas de la leche.¹⁴ La β -lactoglobulina bovina, la α S1-caseína y la caseína son los alérgenos más comunes en la leche de vaca.¹⁵

Son proteínas presentes en la leche de mamíferos y participan en la unión de calcio mediante residuos de fosfoserina. Son los principales alérgenos de la leche de vaca, afectando sobre todo a niños pequeños.⁸ La caseína incluye cuatro subtipos principales: α S1-caseína, α S2-caseína, β -caseína y κ -caseína. Entre estos subtipos, la α -CN es la proteína más alergénica.¹⁶ Se ha demostrado que la caseína de la leche posee propiedades hidrófilas, hidrófobas, antimicrobianas, antioxidantes y anticancerígenas. Estas propiedades el uso de la caseína como aditivos alimentarios en la industria alimentaria.¹⁴

Lipocalinas

Las lipocalinas pertenecen a la superfamilia de las calicinas que comprenden proteínas de animales vertebrados e invertebrados, plantas y bacterias.¹⁷ Son proteínas con una estructura tridimensional conservada capaces de unir ligandos lipofílicos.⁸ Son típicamente pequeñas moléculas extracelulares con diferentes funciones biológicas. Originalmente se describieron como proteínas de transporte. Las lipocalinas de los mamíferos se producen principalmente en el hígado o en las glándulas secretoras.¹⁷

La mayoría son alérgenos respiratorios, presentes en orina de roedores, caspa y saliva de animales, y en insectos como cucarachas. El único alérgeno alimentario conocido de esta familia es la β -lactoglobulina de la leche de vaca.⁸ Una de las propiedades de las lipocalinas potencialmente importante para su alergenicidad es su capacidad de transportar diversas moléculas en su sitio de unión al ligando.¹⁷

En cuanto a la alergia, se ha descrito que los ligandos liberados por las proteínas de unión a lípidos podrían promover la sensibilización alérgica. Las fuentes de estos alérgenos son principalmente animales domésticos y plagas domésticas como las cucarachas. Todos los

alérgenos de lipocalina son alérgenos respiratorios excepto *Bos d 5*, que es un alérgeno importante presente en la leche bovina y asociado con una alergia alimentaria infantil común.¹⁸

Familia de la lisozima

La lisozima tipo C y las α -lactoalbúminas pertenecen a la familia de glucósido hidrolasas. Los alérgenos alimentarios de este grupo son la lisozima menor del huevo de gallina y la α -lactoalbúmina menor de la leche de vaca.⁸ Las lisozimas se caracterizan por generar daño en la membrana bacteriana.¹⁹

Familia de la transferrina

Las transferrinas son glicoproteínas de unión al hierro, ricas en azufre, que regulan la concentración de hierro libre en el organismo.⁸ La ovotransferrina es una proteína quelante de metales perteneciente a la familia de las transferrinas. La ovotransferrina es la única que se sabe que inhibe el crecimiento bacteriano. Esta actividad induce desestabilización, permeabilización o daño de la membrana, lo que lleva a una alteración de la función.¹⁹ Como alérgenos alimentarios menores se han identificado la lactotransferrina de la leche y la ovotransferrina de la clara de huevo de gallina.⁸

Serpinas

Las serpinas son inhibidores de serina proteasa presentes en casi todos los organismos y participan en diversos procesos fisiológicos, aunque muchos han perdido su actividad inhibidora.⁸

Los alérgenos comunes transportados por el aire, como hongos, ácaros del polvo doméstico y cucarachas, son ricos en serina proteasas, las cuales están implicadas en el desarrollo de la inflamación alérgica y la disfunción de la barrera de las vías respiratorias.²⁰ Como alérgeno alimentario, solo se ha identificado la ovoalbúmina, presente en el huevo de gallina.⁸

Arginina quinasa

Las argininas quinazas son enzimas relacionadas con las guanido fosfotransferasas.⁸ Estas enzimas catalizan la fosforilación reversible de la arginina, acelerando la transferencia de un grupo γ -fosforilo de alta energía del ATP a la arginina, formando fosfoarginina y ADP.²¹

Se han identificado como alérgenos en invertebrados, incluyendo alérgenos alimentarios de camarones, langostinos, langosta y mejillones, así como alérgenos con reactividad cruzada de la polilla india de la harina.⁸

Ovomucoides

Los inhibidores del tipo Kazal son proteínas que inhiben serina proteasas e incluyen la tripsina secretora pancreática, el ovomucoide aviar y los inhibidores de elastasa. El ovomucoide de la clara de huevo de gallina (*Gal d 1*) es el alérgeno dominante de la clara.⁸

1.1.2 Hipersensibilidades

El sistema inmune es una red de células, tejidos y órganos que trabajan en conjunto para proteger al cuerpo contra patógenos dañinos y sustancias extrañas. Es un sistema perfectamente equilibrado que mantiene el equilibrio entre una defensa eficaz y la autotolerancia.²² El sistema inmune es esencial para la defensa contra las infecciones.²³

Las respuestas inmunes normales permiten reconocer lo propio y la eliminación de lo extraño como los patógenos. Cuando se produce una respuesta exagerada, o al reconocer un antígeno inofensivo, desencadenan enfermedades, y se llaman mecanismos de daño o mecanismos de hipersensibilidad.²⁸

Estas reacciones se presentan de diferentes formas y producen diferentes afecciones, como alergias, enfermedades autoinmunes, rechazo de aloinjertos, inflamación granulomatosa y diversos trastornos inflamatorios agudos o crónicos. Si bien la hipersensibilidad suele ser perjudicial, en algunos casos representa una respuesta normal a un patógeno como en el caso de la inflamación granulomatosa de la tuberculosis.²⁶

Las respuestas de hipersensibilidad pueden producirse a través de antígenos endógenos o exógenos. La respuesta a antígenos exógenos se desarrolla por la interacción con componentes microbianos y no microbianos como los fármacos, alimentos, polen, productos químicos y polvo. Las reacciones más comunes a los antígenos exógenos son las alergias que presentan síntomas como la picazón, sarpullido, fiebre, asma y anafilaxia.²³

1.1.2.1 Hipersensibilidad tipo I

La hipersensibilidad de tipo I es la hipersensibilidad inmediata causada por anticuerpos IgE. Estas reacciones alérgicas son sistémicas o locales debido a la inducción de anticuerpos IgE contra alérgenos.²³ Este tipo de reacción también se conoce como alergia inmediata, anafiláctica, reagínica o atópica. Los anticuerpos IgE pueden unirse a mastocitos y basófilos a través de receptores específicos en la porción Fc de la IgE. Las reacciones de tipo I pueden ocurrir minutos después de la exposición a un alérgeno.²⁶ Este tipo de hipersensibilidad implica la liberación rápida de mediadores, como la histamina, en respuesta a un alérgeno.²²

Esta desarrolla las enfermedades alérgicas como rinitis o asma, a partir de antígenos que se conocen como alérgenos que son sustancias naturales, que ingresan al organismo por vías normales y que son inofensivas en una población normal. Algunos medicamentos también pueden causar este tipo de reacciones, como la penicilina, cuyo metabolito peniciloil, unido a una proteína plasmática, es capaz de inducir síntesis de IgE.²⁴

1.1.2.2 Hipersensibilidad tipo II

La hipersensibilidad tipo II se da por la unión de un anticuerpo a un antígeno tisular fijo o a una célula específica. Esto ocurre en la eritroblastosis fetal, donde los anticuerpos maternos reactivos a los antígenos del grupo sanguíneo, generalmente Rh, atraviesan la placenta y se unen a los glóbulos rojos fetales. En adultos, la anemia hemolítica autoinmune produce autoanticuerpos contra los glóbulos rojos.²⁶

Las respuestas de hipersensibilidad de tipo II se inician por las características tóxicas de los anticuerpos unidos a antígenos en el exterior de las células. Los anticuerpos pueden activar la

lisis dependiente del complemento, lo que provoca daño tisular. Las reacciones citotóxicas son mediadas por IgM e IgG.²³

Este tipo de hipersensibilidad se observa principalmente en las citopenias autoinmunes y en algunas enfermedades autoinmunes órgano-específicas. Es un mecanismo de daño con capacidad de opsonizar, reclutar leucocitos y de activar el complemento, desencadenando una respuesta inflamatoria y también puede inducir cambios funcionales en los receptores celulares.²⁴ La anemia hemolítica autoinmune y ciertas reacciones a medicamentos son ejemplos de hipersensibilidad de tipo II.²²

Las causas más comunes de las reacciones de hipersensibilidad de tipo II pueden ser los fármacos como anticonvulsivos, sulfonamidas, penicilina, tiazidas y heparina, las transfusiones de sangre, infecciones por *Streptococcus* del grupo A, autoanticuerpos contra receptores en pacientes con enfermedad de Graves y miastenia gravis, y sensibilización materna a antígenos de grupos sanguíneos.²⁷

Un ejemplo de hipersensibilidad tipo II es el síndrome de Goodpasture. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de autoanticuerpos contra un componente de las membranas basales. Estos autoanticuerpos se unen a las membranas basales glomerular y pulmonar, causando glomerulonefritis aguda y una forma hemorrágica de neumonitis.²²

Otro ejemplo de esta hipersensibilidad sin un autoantígeno involucrado es la fiebre reumática. Se produce una reacción cruzada de los anticuerpos que reaccionan contra la pared celular del estreptococo y reconocen un antígeno miocárdico por mimetismo molecular. En el caso de los fármacos que producen esta reacción, las drogas o metabolitos de las mismas, unidos a proteínas de la membrana celular, actúan como haptenos, e inducen a la síntesis de anticuerpos.²⁴

1.1.2.3 Hipersensibilidad tipo III

En este tipo de respuesta de hipersensibilidad, las inmunoglobulinas forman inmunocomplejos junto con el antígeno ya sea propio o extraño, y a diferencia del tipo 2, estos complejos se encuentran en circulación.²⁴ Las reacciones de tipo III se producen cuando los inmunocomplejos,

compuestos por agregados antígeno-anticuerpo, se acumulan en los tejidos y desencadenan inflamación.²²

Los inmunocomplejos suelen formarse en fluidos corporales, pero también pueden formarse in situ. La capacidad de estos inmunocomplejos para causar enfermedad depende de su tamaño, la clase de anticuerpo involucrado, su carga eléctrica y otros factores.²⁶ Este complejo estimula el complemento, lo que influye en la quimiotaxis y la iniciación de los polimorfonucleares. Estos liberan enzimas que dañan los tejidos en la célula. Uno de los ejemplos más comunes de respuesta de hipersensibilidad tipo III en el cuerpo humano es la enfermedad del suero.²³

La reacción de Arthus es una reacción local mediada por inmunocomplejos que ocurre cuando se inyecta un antígeno en un tejido. En este caso, los anticuerpos circulantes contra el antígeno, si están presentes, forman inmunocomplejos localmente e inducen una vasculitis aguda necrosante. Una reacción de Arthus inversa ocurre cuando el anticuerpo se inyecta localmente y el antígeno está presente en la circulación. A diferencia de la hipersensibilidad de tipo I, las reacciones de tipo III ocurren durante un período de horas. La reacción de Arthus alcanza un pico en cuatro a diez horas.²⁶

El daño tisular va a depender de los sitios en donde estos inmunocomplejos se depositen, y no del origen del antígeno desencadenante. Un ejemplo muy conocido es el lupus eritematoso sistémico. En esta se generan autoanticuerpos que reconocen proteínas como el ADN o nucleoproteínas, y las manifestaciones clínicas principales son las artritis, serositis, nefritis y vasculitis. Como ejemplo de antígenos exógenos, destacan las vasculitis asociadas a la infección por virus de la hepatitis B, donde los inmunocomplejos están formados por antígeno de superficie del virus y anticuerpos anti antígeno de superficie.²⁴

En las reacciones de hipersensibilidad alérgica a medicamentos de tipo III, anticuerpos IgG o IgM específicos se unen a los medicamentos y forman inmunocomplejos. Estos inmunocomplejos se acumulan en los tejidos del huésped provocando la fijación del complemento o se unen a otras células inmunes para liberar mediadores inflamatorios y citoquinas, aumentando así la permeabilidad vascular.²⁵

1.1.2.4 Hipersensibilidad tipo IV

Este tipo de respuesta de hipersensibilidad, también se conoce como respuesta de hipersensibilidad retardada, la cual involucra mecanismos celulares de daño.²⁴ Se describió inicialmente por su evolución temporal, en la que las respuestas tardaban entre doce y veinticuatro horas en progresar y persistían durante dos a tres días.²³

Son reacciones linfocitarias que llevan a la activación de macrófagos y formación de granulomas, como en tuberculosis o en acciones citotóxicas directas de linfocitos T CD8, como en el caso de las hepatitis virales. En estos casos el antígeno es captado por células presentadoras de antígenos, quienes lo procesan y presentan en el contexto de moléculas de histocompatibilidad a linfocitos T en los ganglios linfáticos, durante la fase de sensibilización. Son los diferentes tipos de linfocitos T, mediante patrones específicos de citoquinas, quienes dirigen el tipo de inflamación que se produce.²⁴

Esta reacción contiene los antígenos adheridos a la superficie de los linfocitos. Los linfocitos pre sensibilizados pueden inducir citoquinas, que pueden dañar las células. Muchas enfermedades crónicas, como la tuberculosis, presentan hipersensibilidad retardada.²³

Esta hipersensibilidad se clasifica en cuatro grupos. La tipo IVa se caracteriza por la presencia de células T cooperadoras 1 (Th1), macrófagos y secreción de IFN- γ , TNF- α e IL-18. La tipo IVb, por Th1 y otros componentes como linfocitos B, IgE, IgG4, mastocitos y eosinófilos con una marcada secreción de IL-4, IL-5 e IL-13. La tipo IVc, caracterizada por linfocitos T citotóxicos que secretan granzima, perforina B y granulisina. La tipo IVd, donde los linfocitos Th1/Th17 y los neutrófilos actúan a través de mediadores de citocinas como el Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-8 y el ligando de quimiocina de motivo 8 (CXCL8).²⁸

A diferencia de los tipos anteriores, la hipersensibilidad de tipo IV es mediada por células y no por anticuerpos. Suele manifestarse como una reacción retardada, que aparece entre veinticuatro y setenta y dos horas después de la exposición a un antígeno.²²

Estas reacciones suelen dar lugar a inflamación granulomatosa. Las reacciones de tipo IV también parecen ser importantes en enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus insulino dependiente y en el rechazo de trasplantes.²⁶

1.1.3 Reacciones mediadas por IgE

Las alergias alimentarias se pueden clasificar en tres diferentes grupos según el mecanismo inmunológico que esté involucrado. Se clasifican en mediadas por IgE, las cuales son las alergias alimentarias mejor caracterizadas, no mediadas por IgE, las cuales son mediadas por células del sistema inmune y afectan principalmente a nivel de tracto gastrointestinal y por último, las reacciones mixtas, las cuales están mediadas tanto por IgE como por células del sistema inmune.⁷

Las mediadas por IgE se caracterizan por ser inmediatas, reproducibles y se diagnostican mediante la detección de IgE específica contra el alimento. El desarrollo de una reacción alérgica aguda mediante este mecanismo se debe a la interacción del alérgeno con el anticuerpo IgE unido al receptor de alta afinidad específico contra él. Estos receptores de alta afinidad se pueden encontrar en los mastocitos y basófilos. Receptores de baja afinidad se encuentran en macrófagos, monocitos y linfocitos.⁷

Existen cuatro variantes de alergias mediadas por IgE. Las reacciones anafilácticas clásicas, el síndrome de alergia oral, anafilaxia retardada y la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de los alimentos. Estas reacciones pueden persistir hasta la edad adulta, mientras que hay otras que desaparecen con la edad.²⁹

En este tipo de alergias, la primera exposición al alérgeno ingerido suele ser asintomática. Posteriormente, en una segunda exposición, el antígeno estimula al sistema inmune provocando así una reacción alérgica.³⁰ Estas reacciones son impulsadas por una respuesta de inmunidad tipo 2 de las células T cooperadoras y se produce el anticuerpo IgE específico contra el alérgeno. Estos anticuerpos posteriormente se van a unir a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεRI) expresados en los mastocitos y basófilos, sensibilizándolos para que se encuentren listos en un siguiente encuentro con el alérgeno. La inmunidad tipo 2 del sistema inmune, va a favorecer a la producción de linfocitos T CD4+, eosinófilos, basófilos, mastocitos, la producción de citoquinas como las interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y las respuestas de anticuerpos del isotipo IgE.³¹

Cuando se ingiere el alimento luego de la sensibilización, se produce la unión del alérgeno al anticuerpo IgE específico y este va a desencadenar la liberación de mediadores como la histamina, prostaglandinas y leucotrienos, lo que provoca la aparición de los síntomas alérgicos.

Una reacción localizada mediada por IgE puede llegar a causar hormigueo y picazón en la boca y faringe.³² También se pueden presentar síntomas como la urticaria, angioedema, síndrome del polen-alimento, rinitis, anafilaxia y anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.²⁹

1.1.4 Ruta de sensibilización

La sensibilización alérgica se define como el proceso por el cual la exposición a antígenos alimentarios produce anticuerpos IgE. Para generar una respuesta inmune a antígenos alimentarios es necesario que ocurran varios pasos para activar una respuesta Th2 y suprimir a las células Treg. Los alérgenos ingeridos son detectados primero por las células epiteliales intestinales. Las células epiteliales producen IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica.³³

Tras atravesar el epitelio, los alérgenos son detectados por las células dendríticas de la mucosa. Las células presentadoras de antígenos que han detectado y procesado el antígeno alimentario migran a los ganglios linfáticos mesentéricos para estimular a los linfocitos T CD4+ vírgenes. Estos linfocitos T CD4+ adoptan un fenotipo Th2, expresan el factor de transcripción GATA3 (proteínas de unión a GATA3) y producen citocinas proalérgicas como IL-4 e IL-13.³³ La sensibilización oral ocurre principalmente cuando los alérgenos son resistentes a la digestión, mientras que las proteínas lábiles producen reactividad cruzada. La vía de sensibilización influye en la respuesta alérgica molecular y en las manifestaciones clínicas.⁸

1.1.5 Función del sistema innato reconociendo alérgenos

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa del huésped contra invasiones externas, desencadena respuestas proinflamatorias mediante la activación de células mieloides y células dendríticas, que son las principales células de la defensa inmunitaria innata. Además, las respuestas proinflamatorias producen un cambio en la presentación de antígenos de una respuesta inmunitaria innata a una respuesta inmunitaria adquirida.³⁴

La inducción de la respuesta inmune adaptativa depende del sistema de reconocimiento innato. La detección ocurre principalmente a través de receptores innatos, como los receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo NOD y receptores lectina de tipo C que reconocen glucanos. Muchos alérgenos poseen propiedades estimulantes del sistema inmune innato, y ciertas características

estructurales frecuentes en alérgenos explican su resistencia a la digestión proteolítica y su reconocimiento inmunitario.⁸

Se ha estudiado sobre el importante papel de los TLR en diversos fenómenos biológicos, como la inflamación, la conexión entre la respuesta inmunitaria innata y la adquirida, y la proliferación y supervivencia de las células cancerosas. Se cree que el desarrollo de una alergia se debe a antecedentes genéticos y factores ambientales. Las mutaciones en los genes de la familia de los receptores tipo Toll se han investigado mediante análisis de polimorfismos de un solo nucleótido y estudios de asociación metagenómica.³⁴

Los receptores de lectina tipo C reconocen patrones asociados a patógenos no propios derivados de microorganismos, especialmente hongos y ácaros del polvo doméstico. La mayoría de las células, incluidas las células dendríticas y los macrófagos, expresan receptores de lectina tipo C.³⁴

Las células dendríticas inmaduras se encuentran en los tejidos periféricos y pueden analizar el microambiente en busca de antígenos. Una vez reconocidos por las células dendríticas, estos antígenos se procesan en péptidos y aparecen en la superficie de estas células en el contexto de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Las células dendríticas portadoras de antígeno migran a los ganglios linfáticos locales, donde, mediante la expresión del complejo CMHII-péptido, citocinas y moléculas coestimulantes, pueden estimular a las células T vírgenes hacia distintos subgrupos de células T efectoras o inducir tolerancia mediante la inducción de células T reguladoras, dependiendo de la naturaleza del antígeno y otros factores microambientales.³⁵

Las células epiteliales de las vías respiratorias constituyen la primera línea de defensa contra patógenos y alérgenos, no solo formando una barrera física, sino también expresando receptores. Estos receptores permiten a las células epiteliales de las vías respiratorias reconocer agentes microbianos y alérgenos ambientales, lo que desencadena una cascada de eventos que culmina en la liberación de citocinas, ligandos de quimiocinas y señales de peligro que reclutan y activan otras células inmunitarias.³⁵

1.1.6 Inflamación alérgica

La inflamación alérgica es una respuesta compleja que se caracteriza por tener una reacción de fase temprana que generalmente se inicia con la activación de los mastocitos mediada por alérgenos y posteriormente el reclutamiento de leucocitos inflamatorios circulantes, en particular eosinófilos.³⁶

Estas respuestas inflamatorias alérgicas son desarrolladas por células del sistema inmune dependientes de citoquinas que se encargan de regular la actividad de las otras células inmunes. Las citoquinas desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de las enfermedades alérgicas y la inflamación alérgica.³⁷

Esta inflamación afecta a células tisulares como epiteliales y fibroblastos del músculo liso de las vías respiratorias, provocando cambios estructurales crónicos como hiperplasia de células caliciformes, hipertrofia del músculo liso, fibrosis y disfunción de órganos. Los nervios se sensibilizan y activan durante la inflamación, generando síntomas. Existen mecanismos antiinflamatorios endógenos que pueden estar alterados en una enfermedad alérgica, lo que aumenta y prolonga la inflamación.⁸

Las citoquinas proinflamatorias como la interleucina IL-4, IL-5, GM-CSF y TNF- α , desempeñan un papel importante en el reclutamiento de leucocitos en las vías respiratorias inducido por alérgenos. Estas citoquinas no solo son generadas por los linfocitos T, sino también por los mastocitos y otras células. Las células inflamatorias, mediante la secreción de citoquinas y moléculas proinflamatorias, desempeñan un papel crucial en la patogénesis. Los linfocitos CD4+ tipo 2 y sus citoquinas predominan en las enfermedades alérgicas leves a moderadas.³⁷

En las etapas de sensibilización de una alergia alimentaria, los alérgenos entran primero en contacto con las superficies de la piel ya sea en el tracto gastrointestinal o en el tracto respiratorio. Las superficies de la barrera cutánea aumentan la permeabilidad de los alérgenos, lo que produce citoquinas proinflamatorias que vienen del tejido epitelial, principalmente IL-33 e IL-25.³⁸ Estas citoquinas inician un proceso inflamatorio alérgico que provoca respuestas en personas con alergias alimentarias. Las citoquinas activan las ILC2, inducen la distinción de células T CD4+ vírgenes en células Th2, crean citoquinas proinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, inducen

el cambio de isotipo de IgG a IgE en células B, desencadenan la unión de IgE a los receptores FcεRI en mastocitos o basófilos provocando la desgranulación y dan como resultado la liberación de histamina y otros mediadores alérgicos proinflamatorios.³⁸

Una vez que un individuo está sensibilizado y ha desarrollado IgE específica, la exposición recurrente al alérgeno desencadena fácilmente la inflamación alérgica y la enfermedad atópica. Esta inflamación implica una interacción compleja entre mastocitos, basófilos, linfocitos, células dendríticas, eosinófilos y células tisulares, regulada por factores de transcripción como NF-κB y GATA3. La respuesta alérgica se clasifica en tres fases. La fase aguda o inmediata, la fase tardía y la inflamación alérgica crónica.⁸

Los mastocitos y los eosinófilos son reconocidos como las células dominantes en la inflamación alérgica. Ambas células coexisten en el tejido inflamado durante la fase tardía o crónica de la inflamación alérgica. Se han encontrado asociaciones físicas entre mastocitos y eosinófilos en el tejido inflamado.³⁶

1.1.7 Receptores de IgE

IgE es el anticuerpo menos abundante en circulación y tiene una vida media corta inferior a un día. La mayor parte de estos anticuerpos se encuentra unidos a las células, ya que, presentan alta afinidad a los receptores de IgE FcεRI. La IgE se une de forma permanente a su receptor, lo que hace que su vida media tisular sea desde semanas hasta meses. Existen dos isoformas del receptor de IgE. La tetramérica es la que está presente en los mastocitos y basófilos y la dimerica, la cual es menos abundante, se encuentra en eosinófilos, plaquetas, monocitos y células dendríticas.³⁹

El receptor FcεRI consta de tres partes. La cadena α se encarga de unir a la IgE. La cadena β que es la parte transmembrana tetra extensible y actúa como amplificador. La cadena γ que es un homodímero con enlaces disulfuro. El entrecruzamiento de FcεRI activa la señalización mediante los motivos de activación del inmunoreceptor en las colas citoplasmáticas de las cadenas β y γ.⁷ Estas señales también conducen a la exocitosis inmediata de gránulos y sus mediadores preformados, la síntesis rápida de prostaglandinas y leucotrienos y la transcripción final de genes de citoquinas, como IL-4, IL-6, IL-10 y TNF-α. Así mismo, se ha visto que los anticuerpos IgE pueden proporcionar señales de supervivencia a los mastocitos.³⁹

Otro receptor de IgE es el CD23 (FcεRII) y este se considera potencialmente importante en el campo de la investigación en alergias, ya que, el CD23 participa en varios procesos inmunológicos. En el contexto alérgico actúa como regulador de los niveles de IgE y modulador de la respuesta inmune. IgE interactúa de diferentes maneras con sus dos receptores, FcεRI y CD23. La importancia del CD23 como receptor de IgE no está del todo clara. Sin embargo, aunque el CD23 se une a la IgE con menor afinidad en comparación con el FcεRI, se ha demostrado que el CD23 puede oligomerizar en la superficie de los linfocitos B, lo que aumenta la unión de la IgE mediante un efecto de avidéz. La unión de la IgE al CD23 también puede verse potenciada por otros receptores como el CD21.⁴⁰

1.1.8 Mastocitos

Los mastocitos están distribuidos por todo el organismo, alrededor de vasos sanguíneos, adyacentes a nervios y en mucosas.⁸ Estas células se caracterizan por ser células efectoras alérgicas primarias mediadas por IgE.⁴¹

El FcεR1, receptor de IgE de alta afinidad de los mastocitos, tras la unión del antígeno a la IgE, activa una cascada de señalización que conduce a la liberación de mediadores y la producción de citocinas.³³ La desgranulación de los mastocitos se produce en cuestión de minutos.⁸ Mediante la producción y liberación de citoquinas quimiotácticas y otras citoquinas proinflamatorias, otras células inflamatorias no específicas y específicas del alérgeno se infiltran y se activan, lo que lleva al desarrollo de la respuesta de fase tardía.⁴²

En los últimos años se ha demostrado que en las alergias alimentarias, los mastocitos no sólo funcionan como células efectoras de reacciones de hipersensibilidad, sino también como inductores de respuestas inmunes emergentes, como la expansión de Th2 y la supresión del desarrollo y la función de las células T reguladoras (Treg).³³

En la mucosa gastrointestinal, proporcionan las citoquinas que con el tiempo, consolidan las respuestas adaptativas Th2 a los alérgenos ingeridos, así como el TNF y las quimiocinas que organizan el reclutamiento de leucocitos infiltrantes tisulares que impulsan la inflamación tisular de tipo 2. Los pacientes con dermatitis atópica presentan un mayor número de mastocitos intestinales y un mayor riesgo de alergia alimentaria.⁴³

1.1.9 Basófilos

Los basófilos son la población de granulocitos menos abundante en la sangre periférica y representan menos del uno por ciento de todos los leucocitos.⁴⁴ Estas células se consideran los progenitores circulantes de los mastocitos tisulares debido a su morfología y sus características de tinción similares, y a sus propiedades funcionales. Los basófilos maduran completamente dentro de la médula ósea y posteriormente se liberan a la sangre periférica, donde forman la población más pequeña de los leucocitos y representan el (0,5 – 1) % de los leucocitos totales, sin embargo, estos aumentan considerablemente en los pacientes alérgicos. La IL-3 es el factor de crecimiento de basófilos más importante, pero se han identificado otros factores de crecimiento, como IL-5, GM-CSF, NGF (factor de crecimiento nervioso) y TGF- β (factor de crecimiento transformante beta).⁸

A pesar de ser la población de granulocitos menos frecuente en el cuerpo, se ha reportado que la presencia de basófilos en diferentes enfermedades como alergias, rechazo de órganos, autoinmunidad y cáncer. Se cree que los basófilos contribuyen a la patogénesis de la dermatitis alérgica de contacto, dermatitis atópica, reacciones alérgicas a medicamentos, reacciones de hipersensibilidad inmediata, asma, la nefritis lúpica, la enfermedad de Crohn, las respuestas a aloinjertos de piel y riñón y la leucemia mieloide aguda y crónica.⁴⁴

Los basófilos pueden activarse por diferentes señales, incluidas las mediadas por citoquinas, anticuerpos, proteasas y directamente por los propios antígenos. El modo de activación de los basófilos mejor estudiado y reconocido es mediante Fc ϵ RI α e IgE. Se ha demostrado que los basófilos producen moléculas efectoras como histaminas y leucotrienos en respuesta a la activación mediada por IgE. La capacidad de los basófilos para producir histaminas y leucotrienos en respuesta a los complejos IgE-antígeno ha incluido a estas células en la activación de la contracción del músculo liso y como contribuyentes a la anafilaxia sistémica.⁴⁴

Cuando los basófilos entran en el tejido en los sitios de inflamación, son dirigidos por moléculas de adhesión y factores quimiotácticos. Este conjunto de factores de crecimiento y quimiotácticos también promueven el desarrollo y el reclutamiento de los eosinófilos. A diferencia de los mastocitos, tanto los basófilos como los eosinófilos son células de vida corta que sobreviven en los tejidos solo unos días. Los basófilos se han detectado especialmente en reacciones alérgicas de fase tardía dentro de la piel y el pulmón.⁸

1.1.10 Eosinófilos

Los eosinófilos maduran totalmente dentro de la médula ósea y luego pasan al torrente sanguíneo. La IL-3, la IL-5 y el GM-CSF son los responsables de la regulación del crecimiento y la maduración de los eosinófilos. De estas tres, la IL-5 es la más específica.⁸ Esta es una citoquinas clave para la supervivencia y persistencia de los eosinófilos circulantes y tisulares, previniendo la apoptosis y promoviendo la activación celular.⁴⁵

Estas células representan del (1 – 3) % de los leucocitos de la sangre periférica, y en condiciones fisiológicas su presencia en los tejidos se limita principalmente a la mucosa digestiva, que es donde se encuentra la mayor reserva de eosinófilos del organismo. En enfermedades como las alergias, la gastroenteritis eosinófila y la infección por helmintos, pueden acumularse selectivamente en sangre periférica o en cualquier tejido.⁸

El reclutamiento y la migración de eosinófilos desde la médula ósea hasta el esófago están desarrollados por una compleja red de citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos. Los eosinófilos activados en el foco de inflamación producen una amplia gama de citoquinas proinflamatorias, como IL-4, IL-5, IL-13, TGF β y TNF. Estas citoquinas se encargan de modular la respuesta alérgica y contribuyen al daño tisular. Las proteínas tóxicas, como la peroxidasa de eosinófilos, la proteína catiónica, la neurotoxina y la proteína básica mayor, dañan el epitelio.⁴⁶

Las quimiocinas como CCL11, CCL24 y CCL26 promueven el reclutamiento de eosinófilos a los tejidos ocho a doce horas desde su liberación de la médula ósea. El receptor de quimiocina CCR3 desempeña un papel importante, ya que se une a las tres eotaxinas, así como a otros estímulos inflamatorios como CCL5, CCL7 y CCL13.⁴⁵

Los eosinófilos se encuentran en varios órganos, donde desempeñan funciones homeostáticas. Los niveles basales de eosinófilos están regulados por la actividad de IL-2, que a su vez responde a las variaciones en la ingesta energética y a los ritmos circadianos. Estas células promueven la supervivencia de las células plasmáticas en la médula ósea y el intestino y aseguran un equilibrio fisiológico entre las respuestas de las células T cooperadoras y las células T reguladoras en el intestino y los pulmones. Además, pueden moldear las características de la respuesta inmunitaria mediante la presentación de antígenos.⁴⁵

Los gránulos intracelulares son importantes para la funcionalidad de los eosinófilos. Los gránulos primarios se desarrollan durante la etapa promielocítica de diferenciación y están llenos de una proteína hidrofóbica llamada galectina-10. Esta es responsable de la formación de cristales de Charcot-Leyden (CLC) en tejidos y fluidos biológicos de pacientes con inflamación eosinofílica. Los gránulos específicos son más grandes que los gránulos primarios y están compuestos por proteínas básicas citotóxicas, lo que explica el patrón de tinción acidófilo característico de los eosinófilos.⁴⁵

Una vez activados, los eosinófilos secretan proteínas catiónicas a partir de los gránulos citotóxicos que tienen en su citoplasma. Aparte de sus efectos tóxicos y actividad antiviral, estas proteínas pueden activar a los mastocitos y suprimen la proliferación de linfocitos T y la síntesis de inmunoglobulinas. El C5a y C3a provocan la desgranulación de los eosinófilos, mientras que otros estímulos, como las citocinas IL-3, IL-5 y GM-CSF, no tienen ningún efecto directo o es un efecto débil. Sin embargo, este conjunto de citocinas cebe a los eosinófilos para aumentar la liberación de mediadores para otros estímulos, incluyendo agonistas.⁸

La activación de los eosinófilos por citocinas e inmunoglobulinas es dependiente de las β 2-integrinas, especialmente en la unión de Mac-1 al ICAM-1 y con esto su actividad se silencia en el torrente sanguíneo. Existe una evidencia sólida de que los eosinófilos desempeñan una función importante en la defensa contra los helmintos. Además, son células efectoras clave en algunos trastornos digestivos idiopáticos independientes de la IgE y de los helmintos. Estos trastornos digestivos asociados a eosinófilos pueden manifestarse en cualquier lugar del aparato digestivo y son independientes del síndrome hipereosinófilo que también puede afectar al aparato digestivo.⁸

CAPÍTULO 2. ALERGIA ALIMENTARIA

2.1 Alergia Alimentaria

Las alergias a los alimentos son una respuesta anormal a un alérgeno presente en un alimento específico tras su ingesta. El término alérgeno se refiere a los antígenos no parasitarios capaces de desarrollar reacciones de hipersensibilidad tipo I en personas alérgicas luego de una segunda exposición.⁴⁷ Se desarrolla un mecanismo de respuesta que lleva a la producción principalmente de Inmunoglobulina E (IgE).⁴⁸ También algunas personas presentan una condición genética llamada atopia, que es una predisposición genética que lleva al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediatas contra cualquier antígeno ambiental y son más susceptibles a alergias como el eccema y el asma.⁴⁷ Dentro de las alergias alimentarias, la mediada por IgE tiene un mayor impacto desde el punto de vista clínico, ya que, se podrían desarrollar la aparición de reacciones adversas.⁴⁹ Se ha demostrado que la alimentación durante la infancia es un periodo clave para el crecimiento y desarrollo del bebé. Esto es importante, ya que, la alimentación en esta etapa juega un papel importante en la modulación del sistema inmunológico y como este genera respuestas a la ingesta de compuestos alimentarios de los cuales se podría desarrollar una alergia a los mismos.⁴⁹

La Organización Mundial de la Salud y la Academia Americana de Pediatría indican que se recomienda amamantar a los bebés exclusivamente durante los primeros seis meses de vida y luego poco a poco ir introduciendo los diferentes alimentos junto con la lactancia materna durante los primeros dos años de vida,⁴⁸ ya que, además de proporcionar nutrientes, la leche materna protege al bebé con sus componente inmunes y también en el desarrollo de la microbiota, así logrando apoyar a la maduración de su sistema inmune.⁵⁰ En el momento en el que se comienzan a introducir los alimentos sólidos, la fisiología del sistema digestivo del bebé comienza una maduración rápida.⁴⁷

2.1.2 Epidemiología

Se han descrito estudios en regiones de Estados Unidos y Europa, que indican que cualquier tipo de alimento es capaz de llegar a causar síntomas alérgicos, sin embargo, más del 90 % de estas reacciones ocurren en alimentos de mayor consumo. En los niños son el huevo y la leche

de vaca y en adultos el pescado y el camarón. En investigaciones que evalúan la sensibilidad a los alimentos mediante pruebas cutáneas o cuantificación de IgE en suero, se ha identificado que entre el (3 – 40) % de la población general, presenta una sensibilización contra al menos un alimento. Los diferentes climas alrededor del mundo proporcionan diferentes ambientes que favorecen el crecimiento y consumo de diferentes comidas. Esta es la razón por la cual la frecuencia de alergias alimentarias varía según la región geográfica que se estudie. En Estados Unidos, la alergia al maní y las nueces es alta, en las zonas mediterráneas de España y Portugal, las alergias alimentarias más comunes son al pescado y los mariscos, en Israel es el ajonjolí y en Francia la mostaza. En los países de clima tropical, se promueve mejor el crecimiento de frutas y verduras, lo cual explica el aumento de personas alérgicas a estos alimentos cuando se compara con países como Estados Unidos.⁵¹

Recientemente se ha visto un aumento en la aparición de alergias alimentarias alrededor del mundo, sin embargo, las evidencias que existen, no son del todo aceptadas, ya que, muchas de estas investigaciones en regiones como Latinoamérica y el trópico de África y Asia, se basan en autorreportes por parte de los pacientes, lo que puede llegar a sobredimensionar la frecuencia en la población general, mientras que solo algunos estudios sí se basan en la evaluación con IgE sérica y pruebas cutáneas.⁵¹

Estudios que evalúan la sensibilización mediada por IgE han observado que pacientes con asma, rinitis, alergias alimentarias ya diagnosticadas o conjuntivitis, generalmente presentan más frecuencia de alergias alimentarias que la población en general. En la Ciudad de México se realizó un estudio en pacientes con síntomas respiratorios alérgicos, cutáneos y gastrointestinales para evaluar la prevalencia de la sensibilización a una alergia alimentaria. De los 1319 pacientes que se evaluaron, 442 (31 %) presentaron sensibilización mediante pruebas cutáneas. Las alergias fueron más comunes en niños que en adultos y los alimentos con mayor prevalencia fueron el pescado con un 12 %, la leche con un 7.7 % y los mariscos con un 6.5 %. De igual manera se observó que la sensibilización al huevo y al maní, son menos reportadas que en Estados Unidos y Europa, donde se presentan en casi el 80% de las personas alérgicas.⁵¹

En otros países tropicales de Latinoamérica, la sensibilización al huevo y la leche fueron menos frecuentes que el camarón y las frutas. Se ha observado que la alergia al camarón tiene una característica peculiar. La frecuencia de sensibilización en los niños ocurre aún cuando no consumen el alimento. Esto se puede explicar mediante un análisis que demuestra la presencia

de una reacción cruzada de la tropomiosina, presente también en los ácaros, que son la principal fuente de sensibilización en los países de esta zona.⁵¹

Los pacientes en regiones tropicales que tienen un padecimiento de dermatitis, tienen una mayor frecuencia de sensibilización a los alimentos. Se realizó un estudio donde se evaluó la frecuencia de sensibilización a alimentos en 119 pacientes con dermatitis atópica y se obtuvo como resultados que un 66% eran alérgicos a los huevos, 10 % a la leche, 6 % al maíz, 8 % al pollo, 4 % al cerdo, 4 % al trigo y un 4 % a la papa.⁵¹

En Sao Paulo, Brasil, también se estudiaron pacientes con dermatitis atópica y 42 % de los pacientes estaban sensibilizados a al menos un alimento, pero solo 23.6% presentaron síntomas durante el consumo. La alta sensibilización en pacientes sin tener un antecedente de reacción alérgica a los alimentos, podría sugerir que la mejor forma de diagnosticar una alergia alimentaria en un paciente con dermatitis atópica es la prueba de provocación o dietas de restricción.⁵²

En Hong Kong, los seis principales alimentos responsables de causar una reacción alérgica alimentaria fueron los mariscos 15.8 %, huevo 9.1 %, maní 8.1 %, carne de res 6.4 %, leche de vaca 5.7 % y nueces 5.0 %. En Cartagena, Colombia, los principales alimentos fueron las frutas y verduras con un 41.8%, los mariscos 26.6% y la carne de res 20.8%. La leche de vaca y el huevo se presentaron en menos del 10% de la población.⁵¹

La alergia a los ácaros del polvo también es una forma prevalente de alergia. Veinte millones de personas en Estados Unidos la padecen y la presencia de los ácaros del polvo doméstico se encuentra en todo el mundo. En Alemania una de cada cuatro personas padece de esta alergia. De todos los pacientes asmáticos, entre el (40 – 85) % son alérgicos a los ácaros del polvo doméstico. Esto se observa en América, Europa, Australia y el sudeste asiático. Entre el (5 – 30) % de la población presenta sensibilidad a los ácaros en las pruebas cutáneas.⁵³

2.1.3 Epidemiología de alergia a los mariscos

Los desencadenantes más comunes de una reacción alérgica alimentaria, van a depender de la ubicación geográfica donde influyen los patrones alimenticios, los hábitos dietéticos y la disponibilidad de los alimentos. El consumo de mariscos es mucho mayor en Asia cuando se compara a nivel mundial.⁵⁴

En Latinoamérica no se han realizado estudios tan profundos como en Asia para conocer realmente la prevalencia de las alergias alimentarias al camarón. En El Salvador la alergia al camarón se considera una alergia común dentro de la comunidad escolar y esta representa un 1.3% de las alergias alimentarias. Durante un estudio, se comparó la alergia al camarón entre la población salvadoreña y mexicana y se observó que se comportan de manera muy similar.⁵⁵ Estudios en Honduras indican que durante una investigación realizada a 365 niños, el 4.1 % presentan una alergia a los mariscos. Se observó que esta alergia se presentó más comúnmente dentro de los niños que habitan cerca de la costa del país y la confirmaron mediante pruebas de provocación alimentaria.⁵⁶ En Venezuela, el camarón representó el alérgeno más común con un 14.2 % siendo la tropomiosina y la ubiquitina las proteínas más frecuentes caracterizadas como alérgenos en esta población.⁵⁷ Un estudio en Ecuador indicó que el 4.7 % de 1338 adolescentes presentan una sensibilización al camarón. De todas las regiones estudiadas, la mayor tasa de sensibilización en camarones fue en Santa Isabel. Se indica que la razón por la cual obtuvo una tasa tan alta podría ser la reacción cruzada de la tropomiosina presente también en cucarachas y mosquitos.⁵⁸ En Chile se analizaron todos los mariscos dentro de una misma población y se obtuvo que el 5% de la población estudiada presenta una alergia alimentaria.⁵⁹ En un estudio realizado en Perú, el 1.8 % de la población estudiada presentó alergia a los mariscos y de esos, 0.9 % correspondió al camarón.⁶⁰ En Brasil se reportó que un 3.6 % de los participantes de un estudio en una ciudad al noreste del país presentaron alergia al camarón.⁵⁵ Por último, un estudio realizado en Monterrey México indicó que el 7 % de los participantes eran alérgicos a los camarones.⁶¹

La alergia a los mariscos es de gran importancia en Asia, ya que su prevalencia logra alcanzar un 7.7 % de la población en algunos países. Un factor importante es que, en la cultura asiática, existen diferentes formas de procesamiento de mariscos y hábitos dietéticos. El pescado se introduce tempranamente en la dieta de los bebés, lo que fomenta la aparición temprana de la alergia en los niños asiáticos. Los mariscos se consumen crudos y esta práctica alimentaria puede promover la sensibilización a los alérgenos de mariscos sensibles al calor, lo cual no sucede en otras partes del mundo. También, los asiáticos consumen algunas especies de mariscos que no son comúnmente consumidas en otros lugares.⁵⁴

Los mariscos son uno de los principales causantes de alergias alimentarias en Asia. Son la principal causa en países como Taiwán, Tailandia, Singapur, Vietnam y Hong Kong. El 13.1 % de las personas estudiadas en China y el 10.3 % en India presentan una IgE específica para

camarones, mientras que el 2 % de la población en Hong Kong obtuvo un resultado positivo por camarones durante la prueba del test de *Prick*.⁵⁴

Cuando se realiza una comparación de la presencia de alergias a los mariscos en Asia y en Estados Unidos, esta alergia afecta a un 0.1 % de los niños entre cero y cinco años en Estados Unidos, mientras que en Singapur está presente en el 10.6% de los niños de la misma edad.⁶⁰

En general, se cree que la alergia a los mariscos es persistente durante toda la vida. Esta alergia puede persistir en el tiempo, ya que se ha reportado que los mariscos son la principal causa de anafilaxia inducida por alimentos en niños mayores y adultos en Singapur, Hong Kong y Tailandia. Sin embargo, un estudio realizado en Tailandia demostró que un 46% de los pacientes alérgicos a los camarones pudieron tolerarlos diez años después, lo que podría sugerir que algunas personas podrían ser capaces de superar esta alergia alimentaria. Además, se ha reportado un mayor reconocimiento de epítomos para los camarones en niños que en adultos, lo que apoya la teoría de que la sensibilización a los camarones puede disminuir con la edad. Es importante mencionar que estas observaciones aplican para todas las poblaciones.⁵⁴

Otro posible desencadenante de esta alergia, es la exposición a otros artrópodos como los ácaros del polvo o las cucarachas en áreas tropicales de Asia. Esto puede aumentar la alergia a los mariscos mediante la provocación de una reacción cruzada de alérgenos.⁵⁴

Las principales fuentes de alérgenos en los pescados y mariscos es la proteína muscular filamentosa tropomiosina. Esta fue identificada por primera vez como un alérgeno de camarón en 1993. Posteriormente se clasificó como un panalérgeno entre los invertebrados, donde están incluidos los crustáceos, arácnidos, insectos y moluscos. La tropomiosina es un alérgeno termoestable que es capaz de soportar altas temperaturas, métodos de procesamiento de alimentos como los ultrasonidos, radiación gamma y digestión gástrica. La arginina quinasa también se identificó como un panalérgeno, sin embargo, a diferencia de la tropomiosina, esta es una proteína termolábil con una IgE de reactividad reducida luego de recibir tratamiento térmico y de pH. Otros alérgenos presentes en los mariscos que han sido descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son la luz de miosina en cadena, la proteína sarcoplásmica de unión al calcio, la troponina C, la triosa fosfato isomerasa y la proteína transportadora de ácidos grasos. La paramiosina se ha identificado como alérgeno de moluscos que posee una reactividad cruzada limitada con alérgenos de crustáceos.⁵⁴

Más del 80 % de las personas con una alergia alimentaria a los mariscos en Europa, están sensibilizados a la tropomiosina. En un reciente estudio, se determinó que en Asia, solo un poco más de la mitad de las personas con alergia al camarón estaban sensibilizadas a esta proteína. Este dato se informó en Tailandia con un 34.2 % y en Japón con un 37 %, lo que indica que la tropomiosina puede no ser el alérgeno principal en los países asiáticos. En China se demostró que los pacientes estaban sensibilizados a múltiples alérgenos del camarón, siendo la troponina C y la proteína transportadora de ácidos grasos los principales alérgenos.⁵⁴

Esta diferencia podría deberse a la parte del alimento que es consumida. En Occidente se consume principalmente el músculo del camarón sin caparazón, mientras que en Asia se consume la cabeza con el caparazón, donde también vienen incluidos en cefalotórax (cerebro, corazón, estómago y vejiga), los ovarios y el hepatopáncreas junto con el músculo del camarón. Un ejemplo es la hemocianina, que está presente principalmente en el cefalotórax de camarón, pero no en el músculo, lo cual va a tener un alérgeno diferente. En Tailandia un estudio demostró que hubo presencia de nuevos alérgenos presentes en las diferentes partes del camarón que se comen en Asia, detectando cuatro bandas inmunorreactivas en el extracto del caparazón y seis bandas inmunorreactivas en los extractos ováricos.⁵⁴

En los mariscos, la tropomiosina es considerada como el alérgeno principal causante de las reacciones adversas, sin embargo, es importante también incluir a otros alérgenos como la troponina C y la proteína transportadora de ácidos grasos en personas asiáticas. El colágeno de pescado u otras proteínas termolábiles como la enola y la aldolasa serían útiles en el diagnóstico de la alergia al pescado en países donde el consumo de pescado crudo es mayor.⁵⁴

CAPÍTULO 3. HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

3.1 Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I dependientes de IgE,⁶² juegan un papel crucial en el desarrollo de alergias que se manifiestan como anafilaxia alérgica, rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma alérgica,³¹ urticaria aguda, angioedema y alergias ya sea a alimentos, medicamentos o venenos por picaduras de insectos. Dentro de los alérgenos clásicos responsables de desarrollar estos tipos de alergias son los pólenes (árboles, pasto y malezas), ácaros presentes en el polvo, esporas de mohos, cucarachas, piel y secreciones de los animales (casha, saliva y orina), venenos de los insectos (abejas, avispa y hormigas), alimentos comunes (maní, leche, huevo, mariscos, soya, trigo, frutas y verduras), productos que contengan látex y fármacos como antibióticos, betalactámicos, vacunas, insulina y anticuerpos monoclonales. Una respuesta alérgica a una hipersensibilidad tipo I, se divide en dos fases: fase de sensibilización y fase efectora.⁶²

3.1.1 Fase de sensibilización

Durante esta fase, el sistema inmunológico entra en contacto con el alérgeno por primera vez. Las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, linfocitos B y macrófagos) capturan y procesan el alérgeno, lo presentan a un linfocito T virgen mediante el MHC de clase II. Las células dendríticas son las principales presentadoras, aunque los linfocitos B y los macrófagos también contribuyen.⁶²

La diferenciación de los linfocitos T se va a determinar según el tipo de alérgeno que fue presentado, el entorno en el que se presentó, las citoquinas presentes y el estado de activación de las células presentadoras de antígenos.⁶² Todo el mecanismo de una hipersensibilidad tipo I se resumen en la figura 1. Cuando hay una primera interacción del alérgeno con una célula epitelial, se producen las alarminas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-33 e IL-25. Esto impulsa la activación de la célula linfoide innata tipo 2 (ILC2) y programa a las células dendríticas para que produzcan citoquinas. Esto se logra mediante la secreción de IL-5, IL-13 e IL-4. Cuando la célula dendrítica madura y migra para presentar el antígeno a los linfocitos T CD4+ vírgenes junto con IL-4, el linfocito T se diferencia en un linfocito T CD4+ Th2. Un linfocito

T CD4⁺ cooperador Th2 expresa el ligando CD40 y secreta las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 activa la proliferación de linfocitos B, la IL-5 promueve la diferenciación de linfocitos B, la IL-3 y la IL-9 reclutan mastocitos.³²

Cuando el linfocito B que expresa IgM se encuentra por primera vez con su alérgeno específico en el ganglio linfático por las células dendríticas, se activan. Mediante la secreción de citoquinas y las interacciones receptor-ligando, el linfocito T CD4⁺ Th2 promueve la expansión clonal de los linfocitos B, lo que genera un mayor número de linfocitos B que reconocen este alérgeno. El cambio de clase de IgM a IgE se da por la presencia de citoquinas como IL-4 e IL-13. Cuando se da la interacción del ligando CD40 con el CD40 del linfocito B, estos se diferencian en células plasmáticas, específicamente secretoras de IgE.³⁰ En personas sensibilizadas, la manifestación clínica no siempre está presente, debido al equilibrio con mecanismo reguladores mediados por células T reguladoras (Tregs), B reguladoras (Bregs), células T foliculares reguladoras (Tfr) e ILCregs.⁶²

3.1.2 Fase efectora

En esta fase, los mastocitos y basófilos expresan receptores de alta afinidad para IgE y estos se sensibilizan al unirse con IgE específico para el alérgeno.⁶² El contacto con el antígeno específico durante la reexposición induce la activación de la IgE en la superficie de las células sensibilizadas. Esto provoca la activación y desgranulación de los mastocitos en cuestión de minutos, y la liberación de los mediadores proinflamatorios luego de la unión de los gránulos con la membrana celular.³⁰

Los gránulos de los mastocitos contienen enzimas, mediadores tóxicos, mediadores lipídicos y citocinas, responsables de los síntomas de las reacciones alérgicas. Las enzimas incluyen triptasas, quinasas, metaloproteasas de matriz y carboxipeptidasas, que ayudan a remodelar los tejidos. Los mediadores tóxicos incluyen la heparina y la histamina, que actúan sobre los vasos sanguíneos y los dilatan. La histamina es el principal factor en la alergia, responsable del aumento de la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. Los mediadores lipídicos incluyen leucotrienos y prostaglandinas que tienen un efecto vasoactivo, permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos y provocan la contracción del músculo liso y la secreción de moco. Las

citocinas liberadas incluyen IL-4 e IL-13, que promueven la respuesta Th2 y la producción de IgE. Además, se libera TNF- α , que activa el endotelio y promueve la inflamación.³⁰

La activación repetida de mastocitos y basófilos también favorece la sobreexposición de los receptores de alta afinidad para IgE, lo cual aumenta la capacidad de respuesta del sistema inmune ante el alérgeno.⁶²

3.1.3 Regulación y desensibilización

Con exposiciones repetidas y controladas al alérgeno, como cuando se está tratando con una inmunoterapia específica, el sistema inmunológico puede modificar su respuesta, favoreciendo la producción de IgG4 e IgA en lugar de IgE. Este cambio es mediado por citocinas como IFN- γ , IL-10 y TGF- β , y tienen un efecto protector, ya que IgG4 e inmunoglobulina A (IgA) bloquean la unión del alérgeno a IgE sin activar mastocitos, y basófilos. Además, estas inmunoglobulinas pueden inhibir directamente la producción de IgE por los linfocitos B o impedir la acción de los linfocitos Th2.⁶²

3.1.4 Fase tardía y cronicidad

Los eosinófilos también tienen un papel importante en la fase tardía de la reacción alérgica. Su activación, migración y prolongada supervivencia ayudan al mantenimiento de la inflamación crónica, relacionada con mecanismos de hipersensibilidad tipo 4b. Por lo tanto, la regulación recíproca entre las respuestas tipo 1 y tipo 4b es fundamental en el desarrollo y persistencia de enfermedades alérgicas.⁶²

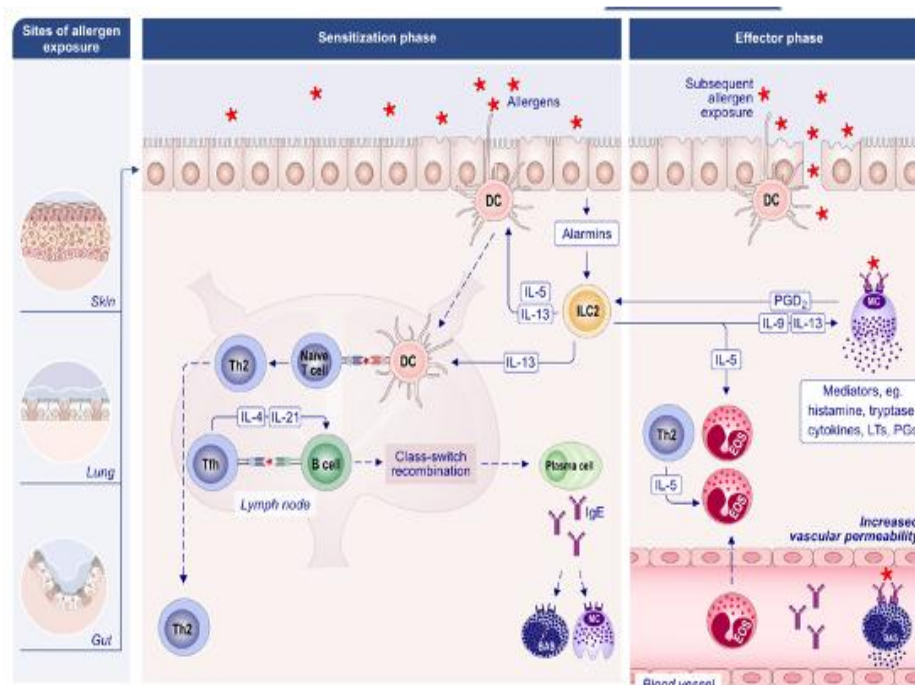


Figura 1. Mecanismo de una hipersensibilidad tipo I.

Obtenido de Jutel et al., 2023⁶²

3.1.5 Componentes Celulares de una Hipersensibilidad tipo I

3.1.5.1 Mastocitos

Los mastocitos son células especializadas que se encuentran distribuidas en los tejidos conectivos del cuerpo. Estas células se caracterizan por tener grandes gránulos citoplasmáticos que se encargan de almacenar una gran cantidad de moléculas bioactivas.⁷² Se considera que la activación de mastocitos dependiente de IgE-alérgeno es el principal desencadenante de los signos y síntomas clínicos que se manifiestan rápidamente tras la exposición a pequeñas cantidades de alérgeno en una persona alérgica.⁴²

Desde el punto de vista funcional, los mastocitos desempeñan un papel fundamental tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Dentro de una reacción alérgica, estas células inician una cascada de respuestas inmunes que facilitan la inflamación.⁶³

Los mastocitos activados liberan sus mediadores mediante la exocitosis en un proceso que se conoce como desgranulación fragmentada. Las aminas vasoactivas prealmacenadas, como la histamina y la serotonina, median principalmente los efectos vasculares asociados con la respuesta inflamatoria, como la vasodilatación o vasoconstricción y los cambios en la permeabilidad vascular, así como la broncoconstricción aguda. Las proteasas de liberación aguda, como la triptasa y la quimasa, intervienen en el daño tisular, y los péptidos también intervienen en la inflamación aguda y la percepción del dolor. La activación de los mastocitos también conduce a la síntesis y liberación de novo de mediadores lipídicos, quimiocinas y citoquinas.⁴²

La activación de los mastocitos es un proceso muy regulado, generalmente se desencadena por el contacto de anticuerpos IgE específicos unidos a receptores en la superficie celular. Esta unión ocurre tras una fase previa de sensibilización, en la que las IgE se fijan a dichos receptores. Al exponerse nuevamente al mismo antígeno, las IgE inician una serie de eventos intracelulares de señalización, incluyendo la fosforilación de proteínas clave como las tirosina quinasas, la movilización de iones de calcio y la activación de enzimas fosfolipasas.⁶³

Los mastocitos favorecen el desarrollo de respuestas Th2 para su supervivencia, especialmente mediante la síntesis de la IL-4. La IL-4 es la primera citoquina sintetizada por los mastocitos luego de su activación e induce la proliferación y supervivencia de los mastocitos. También promueve la expansión y activación de muchos tipos celulares, como los eosinófilos y los linfocitos B. Además, junto con la IL-13 y el TNF- α , la IL-4 actúa sobre los linfocitos B y T para promover un ciclo de retroalimentación positiva que amplifica la producción de mastocitos e IgE. Entre las citoquinas producidas por los mastocitos también está la IL-9. La IL-9 es una citoquina importante que participa actuando sinérgicamente con el factor de células madre para promover la proliferación de los mastocitos y sus progenitores.³³

Como se ha mencionado, durante la fase efectora de las alergias alimentarias mediadas por IgE, se liberan múltiples mediadores de los mastocitos activados. Algunos de estos mediadores son útiles como biomarcadores para la detección de reacciones alérgicas en pacientes con alergias alimentarias. Los biomarcadores en sangre u orina son importantes para la detección precisa de reacciones alérgicas causadas por la provocación alimentaria oral, que constituye el estándar de oro para el diagnóstico de alergias alimentarias y para el diagnóstico clínico de anafilaxia.⁶⁴

La histamina para ser medida correctamente, es necesario obtener una muestra de sangre entre quince y sesenta minutos después del inicio de los síntomas anafilácticos. Se requiere un manejo especial de la muestra de sangre. La histamina urinaria y su metabolito, la N-metilhistamina, pueden medirse en muestras obtenidas veinticuatro horas después del inicio de los síntomas. La triptasa también es un mediador útil para el diagnóstico de la anafilaxia. Los niveles séricos totales de triptasa están fuertemente asociados con la anafilaxia desencadenada por picaduras de insectos. En alergias alimentarias los niveles de triptasa pueden ser más débiles que los provocados por picaduras de insectos o fármacos intravenosos.⁶⁴

3.1.5.2 Anticuerpos IgE

Si bien las células productoras de IgG se han estudiado ampliamente, las respuestas de IgE aún están poco caracterizadas. Esto se debe a que las células circulantes que expresan IgE son muy escasas, incluso en personas con alergias alimentarias severas, lo que dificulta su estudio. Los linfocitos B secretan IgE de alta afinidad que son capaces de inducir a una anafilaxia y se originan a partir de precursores IgG1 + que han madurado su afinidad. La recombinación de precursores IgM+ por cambio de clase desarrolla IgE de baja afinidad.⁶⁵ Los anticuerpos IgE son un componente esencial del sistema inmunológico adaptativo y desempeñan un papel central en las reacciones alérgicas. A diferencia de otras clases de anticuerpos, la IgE está principalmente involucrada en respuestas frente a infecciones parasitarias y alergias.⁶³

Durante la primera exposición a un alérgeno, el sistema inmune desencadena una respuesta que incluye la producción de IgE específica por parte de las células plasmáticas. Estas IgE se unen a los receptores de alta afinidad para IgE presentes en la superficie de mastocitos y basófilos, preparando a estas células para futuras reexposición al mismo alérgeno. Cuando ocurre un nuevo contacto, el alérgeno se une a un IgE en la superficie, iniciando una cascada de señalización intracelular que lleva a la desgranulación células y con esto la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, prostaglandinas y citoquinas, generando una respuesta alérgica.⁷¹ La exposición a dosis de alérgenos relativamente bajas que provocan reacciones, generalmente es necesaria una IgE de alta afinidad.⁶⁴

Un regulador clave en la modulación de la producción de IgE es la citoquina IL-21, producida mayormente por los linfocitos T CD4 +, en particular las células T foliculares cooperadoras (Tfh).

La IL-21 ejerce efectos inmunomoduladores sobre diversas células, incluyendo linfocitos B, que son responsables de la recombinación de clase para producir IgE.⁶³

Diversos estudios han evidenciado que IL-21 puede disminuir la síntesis de IgE. En algunos modelos murinos de rinitis alérgica, la administración de IL-21 disminuyó significativamente tanto los síntomas como los niveles séricos de IgE específica. Además, la IL-21 inhibe la secreción de IgE en células B estimuladas con CD40 ligando e IL-4, mostrando su función reguladora negativa en la producción de IgE.⁶³ La influencia de la IL-21 sobre las células B, específicamente en el proceso de cambio de clase de inmunoglobulina hacia IgE, es fundamental para controlar la respuesta alérgica. Asimismo, la IL-21 modula la función y diferenciación de las células T_{fh}, que juegan un papel fundamental en la activación de las células B y la producción subsecuente de IgE, mostrando así una regulación indirecta pero significativa sobre las respuestas alérgicas mediadas por IgE.⁶³

La IL-4 desempeña un papel fundamental para la IgE. Esta citoquina no solo controla la producción de IgE por parte de las células B, sino que también está implicada en la regulación de la expresión de dos receptores de IgE, FcεRI y CD23 (FcεRII). La IL-4 es producida por diversas células, entre ellas, las células T CD4, los basófilos, los eosinófilos, los mastocitos, las células T asesinas naturales y las células linfoides innatas tipo 2. La IL-13 también puede promover el cambio de clase a IgE en las células B. De forma similar a la IL-4, la IL-13 es producida por varios tipos de células, entre ellos, las células T CD4+, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos, las células B, los macrófagos, las células T asesinas naturales y las células linfoides innatas tipo 2.⁶⁵

3.1.5.3 Otras células inmunes involucradas en la hipersensibilidad tipo I

Aparte de los mastocitos y las IgE, células como los basófilos y eosinófilos también tienen roles específicos en la amplificación y regulación de la respuesta alérgica. Los basófilos, muy similares a los mastocitos, expresan receptores de alta afinidad para IgE en la superficie.⁷⁴ Contienen mediadores tóxicos similares a los de los mastocitos y eosinófilos. Son mediadores inflamatorios inmediatos como la histamina y secreciones posteriores, como leucotrienos, quimiocinas y citoquinas.¹³ Además, los basófilos participan en el reclutamiento y activación de otras células inmunes, modulando la magnitud y duración de la respuesta.⁶³

Los eosinófilos por su parte se activan mediante IgE y otros estímulos, se produce la liberación de proteínas citotóxicas y mediadores inflamatorios que contribuyen tanto a la inflamación aguda como a la remodelación y reparación tisular, favoreciendo que las enfermedades alérgicas se vuelvan enfermedades crónicas.⁶³

Los eosinófilos liberan enzimas como la peroxidasa de eosinófilos y la colagenasa, que desencadenan la liberación de histamina de los mastocitos y la remodelación tisular, respectivamente. Los eosinófilos también liberan citoquinas y mediadores lipídicos. Las citoquinas incluyen IL-3, IL-5 y GM-CSF, que amplifica la producción de eosinófilos en la médula ósea, y CXCL-8, que es una quimiocina para los macrófagos. La IL-5 también puede promover la hipereosinofilia, que puede causar la liberación de moléculas tóxicas susceptibles al endocardio que causan daño cardíaco. Los mediadores lipídicos incluyen los leucotrienos C4 y D4, que aumentan la permeabilidad vascular, la secreción de moco y la contracción del músculo liso. Además, se libera el factor activador de plaquetas, un quimioatrayente para los leucocitos.³⁰

Otras células de participación importante son los linfocitos T y los macrófagos. Los linfocitos T colaboradores tipo (Th2) son necesarios para iniciar y mantener las respuestas alérgicas, ya que secretan citoquinas que promueven el cambio de clase a IgE y la activación de eosinófilos. Los macrófagos contribuyen al ambiente inflamatorio mediante la liberación de citoquinas y su papel en la presentación antigénica.⁶³

Componentes del sistema del complemento como C3a y C5a pueden potenciar las reacciones alérgicas promoviendo vasodilatación, contracción del músculo liso y reclutamiento celular. Quimiocinas y moléculas de adhesión también juegan un papel importante para facilitar la migración de células inmunes hacia el sitio de exposición al alérgeno, aumentando la intensidad y duración de la reacción de hipersensibilidad.⁶³

3.1.6 Reacción de Hipersensibilidad Tipo I a Pescado y Mariscos

La alergia al pescado mediada por IgE se caracteriza por presentar una prevalencia aproximadamente del 1 % según los hábitos de consumo del alimento en diferentes poblaciones.⁶⁶ La alergia al pescado tiende a persistir hasta la edad adulta y es un desencadenante conocido de anafilaxia en niños pequeños.⁶⁸

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas leves hasta severos, incluyendo casos fatales. Los síntomas más comunes son vómito y diarrea. El principal alérgeno del pescado es la parvalbúmina que es una proteína resistente al calor y a la cocción, presente en varias especies.⁶⁷

Debido al alto grado de similitud estructural entre las isoformas de parvalbúmina en las diferentes especies de pescados, se puede desarrollar una sensibilización cruzada con especies de otras familias. También se ha observado que los pacientes que presentan una reacción alérgica a un pescado a menudo reaccionan a otro, y algunos incluso presentan reacciones alérgicas graves.⁶⁸

Para el diagnóstico, se utilizan extractos de alérgenos obtenidos principalmente del músculo del bacalao, y la detección de anticuerpos IgE específicos para pescado, junto con un análisis de la historia clínica, es el método más efectivo. En el ámbito ocupacional, la exposición a alérgenos del pescado pueden causar síntomas respiratorios como rinitis y asma, conjuntivitis, dermatitis por contacto y urticaria. Una reacción cruzada entre diferentes especies de pescado es frecuente entre bacalao, carpa, arenque, caballa, salmón y atún, sin embargo, no existe evidencia de reactividad cruzada entre pescado y mariscos. Por lo tanto, los pacientes suelen evitar todas las especies de pescado, aunque algunos son capaces de tolerar especies con menor cantidad de parvalbúmina como el atún y el pez espada.⁶⁷

Es común que las personas alérgicas al pescado eviten crustáceos como camarones, cangrejos y langostas, y moluscos como almejas, vieiras, ostras, mejillones, calamares, sepias, abulones y caracoles por temor a que puedan presentar una reacción cruzada.⁶⁸

En el caso de los mariscos, la prevalencia de la alergia es mayor en adultos que en niños y esta varía según la región geográfica. La alergia suele aparecer en la niñez tardía o durante la adolescencia. Clínicamente, las manifestaciones son muy similares a otras alergias alimentarias mediadas por IgE.⁶⁶ Las reacciones mediadas por IgE a los mariscos se producen entre minutos y dos horas después de la ingestión. El umbral que desencadena la reacción alérgica depende de cada paciente. La sensibilización a los mariscos se produce no solo por el consumo oral, sino también por contacto con la piel e inhalación de partículas aerosolizadas durante el procesamiento o la cocción.⁶⁹

La tropomiosina es la principal proteína muscular en los mariscos, presente en el 90% de los crustáceos como los camarones, cangrejos, langostas y cigalas, esto puede explicar la frecuente reactividad cruzada entre ellos.⁶⁷ Su estructura de bobina alfa-helicoidal le da alta estabilidad térmica, pero susceptible a la degradación por la pepsina y tripsina gástricas.⁶⁹ La similitud entre la tropomiosina de mariscos y mejillones es de entre un (50 – 60) %, mientras que entre camarón y ácaros es mucho más alta llegando a un 80 %, lo que explica la sensibilización cruzada entre personas alérgicas a los ácaros y los mariscos.⁶⁷

La arginina quinasa es una enzima presente en varios crustáceos y un molusco, que participa en la regulación de los niveles celulares de ATP. En el camarón es el segundo alérgeno más relevante clínicamente después de la tropomiosina, ya que entre el 10 % y el 20 % de los pacientes alérgicos a los mariscos están sensibilizados a la arginina quinasa. Es menos resistente al calor que la tropomiosina. La arginina quinasa participa en la reactividad cruzada entre mariscos e insectos comestibles.⁶⁹

En los camarones se han identificado alrededor de 130 alérgenos diferentes capaces de generar una sensibilización. Las proteínas presentes en los camarones capaces de desencadenar una respuesta alérgica, son en su mayoría alérgenos termoestables. Estas son aproximadamente 8 proteínas y sus isoformas, las que son caracterizadas como alérgenos del camarón. Estas 8 proteínas son: *Lit v 1* (Tropomiosina, 36 kDa), *Lit v 2* (Arginina quinasa, 40 kDa), *Lit v 4* (Proteína sarcoplásmica de unión al calcio, 20 kDa), *Lit v HC* (Hemocianina, 7275 kDa), *Lit v 3* (Miosina, 20 kDa), *Lit v 6* (Troponina, 20 kDa), *Lit v PK* (Piruvato quinasa, 63 kDa), y *Lit v Trx* (Tiorredoxina, 12 kDa).⁶⁷ En la figura 2 se muestra la separación de las proteínas según su tamaño por medio de una electroforesis.

Se ha descrito que las personas alérgicas a los mariscos, presentan IgE específica contra insectos, como los saltamontes y pueden reaccionar alérgicamente ante ellos. En estudios realizados en Tailandia y China, los saltamontes son un desencadenante común de alergias y anafilaxia entre los insectos comestibles. Se ha demostrado la reactividad cruzada clínica entre mariscos, ácaros e insectos, observándose que un alto porcentaje de personas alérgicas a mariscos y ácaros reaccionan a pruebas con insectos como los gusanos de harina que se llaman *Tenebrio molitor*.⁶⁷

La tropomiosina es el principal alérgeno implicado en la reactividad cruzada. Aproximadamente el 45% de las personas con alergia a los crustáceos también son alérgicas a los moluscos, mientras que entre el 70% y el 80% de los pacientes alérgicos a los moluscos también experimentaron reacciones alérgicas a los crustáceos. Existe evidencia limitada de reacciones cruzadas entre mariscos y pescados, aunque hasta un 20% de los adultos con alergia a los moluscos han declarado ser alérgicos a los peces. Esta coexistencia podría explicarse por la homología entre la tropomiosina del pescado y la del marisco.⁶⁹

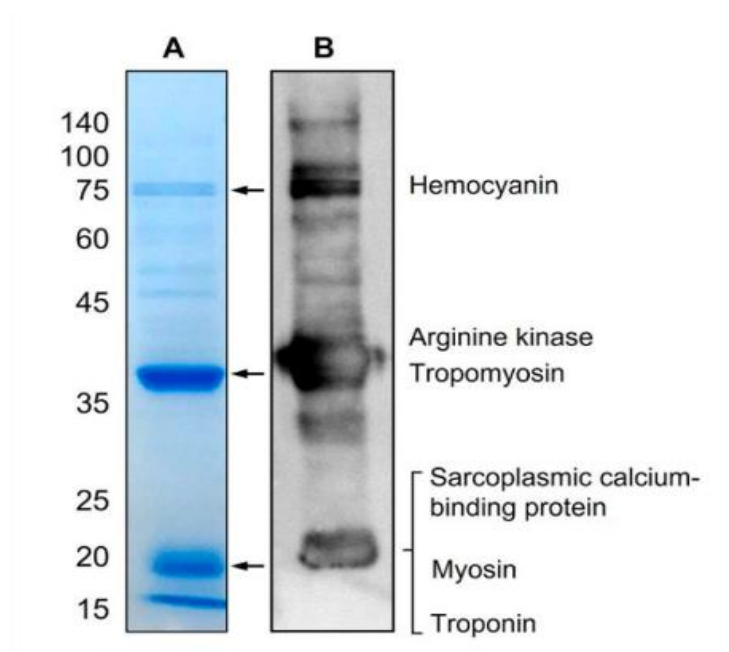


Figura 2. Perfil proteico y antigenicidad de las proteínas del extracto de camarón.

Obtenido de Nunes et al., 2023⁷⁰

Para que se lleve a cabo una reacción alérgica, el microambiente juega un papel muy importante. Se produce una liberación de IL4, IL5 e IL13 que inducen a la producción de IgE específica y con esto la migración de eosinófilos. También se ha estudiado el papel de la IL 25 y como la susceptibilidad a la anafilaxia se observó cuando hay una sobreexposición continua de esta citoquina. Además la IL5 y la IL13 son liberadas principalmente por las células linfoides tipo 2 en respuesta a la presencia de la IL25. Los tejidos linfoides también forman parte del proceso de respuesta ante los alérgenos. Durante este estudio murino, se encontró una respuesta Th2 siendo coordinada por los ganglios linfáticos, produciendo IL5 e IL10.⁷⁰

Cuando se desarrolla una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE, esta IgE específica unida a los receptores FC en los eosinófilos, mastocitos y basófilos forman un complejo que activa los inmunoreceptores basados en tirosina. Esto lleva a una liberación de calcio intracelular y por último, la desgranulación de los mastocitos llevando a cabo la reacción alérgica. Luego de la sensibilización en los ratones, se detectó IgE sérica anti camarón en títulos altos y esta fue aumentando conforme pasaban los días durante 14 días. Se observó una alta producción de IgE hacia la tropomiosina Meta 1. Se pudo demostrar que la producción de anticuerpos específicos contra el alérgeno, se puede inducir mediante una sensibilización subcutánea, seguida por una ingesta oral continua de pequeñas dosis del alérgeno.⁷⁰

El desarrollo de reacciones alérgicas provocadas por crustáceos en especial por camarones, son las que ocurren con mayor frecuencia. Estas reacciones se producen entre minutos y dos horas posterior a la ingesta o el contacto con el alérgeno. Dentro de los síntomas que se pueden desarrollar se encuentran las manifestaciones cutáneas como la urticaria y el síndrome de alergia oral que se presenta en el (60 – 95) % de los pacientes. Luego se desarrollan los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y dolor abdominal que están presentes en el 20 % de los pacientes. Por último, la reacción puede llegar a desarrollar una anafilaxia en el (21 – 33) % de los pacientes y síntomas respiratorios como la rinitis, tos y sibilancias en el (5 – 23) %. La probabilidad de desencadenar la reacción alérgica depende de cada paciente. Se han detectado umbrales de reactividad altos y el desarrollo de una reacción grave después de únicamente consumir trazas de mariscos. Un ejemplo fue el caso de una mujer alérgica a los camarones que desarrolló una anafilaxia un minuto después de haberle dado un beso a su novio quien hace menos de una hora había comido camarones. En niños también se han descrito casos en los que ocurre una anafilaxia dependiente de alimentos inducida después de hacer ejercicio.⁶⁹

CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICO DE UNA ALERGIA ALIMENTARIA

4.1 Diagnóstico

Determinar cuándo es necesario realizar pruebas de alergia a una persona e identificar los métodos más precisos es de gran importancia para poder realizar un diagnóstico correcto.⁷¹

El diagnóstico de alergia alimentaria necesita un análisis de la historia clínica y una exploración física detallada. También serán necesarias pruebas diagnósticas como pruebas cutáneas por punción y/o la evaluación de IgE sérica específica para alimentos. Es importante que el paciente sea evaluado por un alergólogo para confirmar el diagnóstico de una posible alergia alimentaria. Una vez diagnosticados, los pacientes deben evitar el alimento y se les receta un auto inyector de epinefrina, aun cuando el diagnóstico sea incierto.³²

Las alergias alimentarias pueden ser clasificadas en tres grupos diferentes. Una alergia mediada por IgE que sería una hipersensibilidad tipo I, alergia no mediada por IgE que serían las hipersensibilidades tipo III y IV y alergias de forma mixta. Esta clasificación es importante, ya que, el diagnóstico puede variar entre cada forma que se presente.⁷³

La EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) define que una alergia es mediada por IgE cuando la persona presenta síntomas característicos reproducibles luego de una reexposición y cuando hay evidencia de una sensibilización por IgE y/o una activación de células efectoras ante un alérgeno específico. Esta entidad desarrolló una lista de recomendaciones de cómo manejar a los pacientes alérgicos. A continuación, se mencionan algunas de estas recomendaciones.⁶⁹

Recomendación 1: En pacientes en los que hay sospecha de una alergia alimentaria mediada por IgE, se recomienda revisar el historial clínico.⁷¹

Recomendación 2: En pacientes que presentan antecedentes de sospecha de una alergia alimentaria mediada por IgE, se recomienda realizar primero un test de *Prick* y una cuantificación de IgE sérica.⁷¹

Recomendación 3: Se recomienda que haya una reevaluación periódica en niños que presentan una alergia alimentaria. Se debe valorar según la edad, el alimento que causa la alergia y el historial clínico del paciente. Esto con el fin de identificar un posible desarrollo de tolerancia espontánea.⁷¹

Recomendación 4: Se recomienda realizar un reto oral con el alimento que desarrolla la alergia, bajo supervisión médica para poder confirmar o descartar la alergia alimentaria en pacientes con un diagnóstico incierto luego de haber realizado otras pruebas.⁷¹

Cuadro 1. Probabilidad a partir de la historia clínica y posterior a la prueba que se utilizará para diagnosticar o no una alergia alimentaria mediada por IgE.

Adaptado de Boyd et al., 2024⁷¹

		Probabilidad de alergia según resultados de las pruebas		
		Baja	Intermedia	Alta
Probabilidad de alergia según el historial clínico	Alta	Posible Alergia	Probable Alergia	Probablemente Alérgico
	Intermedia	Posible Alergia	Posible Alergia	Probable Alergia
	Baja	Poco Probable	Posible Alergia	Posible Alergia

4.1.1 Historia Clínica

Un historial clínico es el paso más importante en el diagnóstico de una alergia alimentaria mediada por IgE. Con esta información se puede determinar la probabilidad de la presencia de una alergia y ayuda a establecer cuáles pruebas hacer.⁷²

Es importante preguntar sobre todos los alimentos sospechosos y preguntar cómo se realiza la preparación. Se debe determinar el momento de aparición de los síntomas en relación con la

exposición a los alimentos, su duración y gravedad, así como su reproducibilidad en caso de exposición recurrente. También es importante preguntar sobre los factores que pueden potenciar una reacción alérgica como el ejercicio. Algunas personas sólo generan una reacción cuando el alérgeno se ingiere simultáneamente con uno de estos cofactores.³²

Al realizar un examen físico, se puede identificar cuáles reacciones desarrolla la persona y con eso ver como aumenta la probabilidad de una alergia mediada por IgE. Un paciente que presenta una historia clínica compatible con una alergia mediada por IgE generalmente se les realiza otras pruebas como el test de *Prick*, medición de niveles séricos de IgE específica o ambos. En los pacientes en los que su historia clínica no sugiere una alergia alimentaria, no va a ser necesario realizarles pruebas adicionales.⁷²

4.1.2 Test de *Prick*

En general, las pruebas diagnósticas para alergia alimentaria deben ser realizadas por un alergólogo.³² El Test de *Prick* es un método indirecto²³, rápido, seguro y sensible³² que se utiliza para detectar anticuerpos IgE. Consiste en colocar extractos de alimentos sobre la superficie del antebrazo o la espalda utilizando una lanceta para introducir el antígeno en la epidermis. Si el paciente desarrolló anteriormente anticuerpos IgE contra algún antígeno, se va a producir una reacción de roncha y eritema en aproximadamente 15 minutos. Esta reacción se compara contra un control negativo que generalmente es solución salina y un control positivo que puede ser histamina. Se considera como resultado positivo, una roncha ≥ 3 mm mayor que el control negativo.⁷²

Un test de prick positivo tiene una sensibilidad de aproximadamente el 90 %; sin embargo, su especificidad es de tan solo alrededor del 50 %. Por lo que un resultado positivo por sí solo no es suficiente para diagnosticar una alergia alimentaria. El paciente también debe tener antecedentes que lo respalden.³²

4.1.3 Pruebas de IgE específica

Las pruebas de IgE específicas se realizan a partir de una muestra de sangre, en la que se detectan anticuerpos IgE circulantes. Los niveles de IgE específicos pueden variar según los pacientes y puede estar asociado con la edad, etnia, ubicación geográfica y enfermedades

alérgicas concomitantes como una dermatitis atópica. Se pueden obtener resultados falsos positivos, ya que, los IgE presentan alto grado de unión específica en la prueba o a niveles elevados de IgE total en algunos pacientes.⁷³

La medición de IgE específica puede realizarse mediante el uso de reactivos individuales o con un panel predefinido de varias moléculas que se analizarán simultáneamente. La sensibilidad de las mediciones de anticuerpos IgE específicos es similar a la que se obtiene con las pruebas cutáneas por punción. La precisión y reproducibilidad de los equipos automatizados que proporcionan mediciones cuantitativas confiables, ha impulsado a los investigadores a evaluar la posible relación entre los niveles séricos de anticuerpos IgE específicos contra alérgenos y el riesgo clínico de una reacción adversa, especialmente en las alergias alimentarias.⁷⁴

4.1.4 Reto Oral

Cuando la historia clínica no concuerda con los resultados del test de *Prick* o la IgE específica, se sugiere realizar un reto oral con el alimento para confirmar o descartar la alergia. Esta prueba es el estándar de oro para confirmar una alergia mediada por IgE y consiste en administrar al paciente una sola dosis o dosis escalonadas del alimento en cuestión, mientras se monitorean las reacciones. Esta prueba es lenta y costosa e implica un riesgo alto de reacciones alérgicas potencialmente graves por lo que debe realizarse bajo la supervisión directa de un profesional de la salud⁶ generalmente un alergólogo, con experiencia en el manejo de alergias alimentarias y anafilaxia, y que cuente con procedimientos establecidos para realizar estas pruebas. El consentimiento informado previo a la prueba debe detallar que se explicaron los riesgos y beneficios del procedimiento al paciente o cuidador, y que estos riesgos fueron comprendidos.³²

Si durante el reto oral el paciente no presenta síntomas luego de haber consumido una porción adecuada según su edad, se puede descartar la alergia alimentaria mediada por IgE hacia ese alimento. Si se desarrolla una reacción inmediata, se puede confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria y el paciente debe de evitar el consumo del alimento.⁷⁵

4.1.5 Prueba de activación de basófilos (BAT)

El BAT es una citometría de flujo que se encarga de medir la expresión de marcadores de activación en la superficie de los basófilos luego de una estimulación con alérgenos específicos. En las últimas décadas, su uso ha aumentado, ya que, esta técnica se utiliza para generar un respaldo del diagnóstico de una alergia mediada por IgE. La EAACI sugiere el uso de esta técnica para pacientes en los cuales existe una sospecha de alergia alimentaria y se obtienen resultados no esperados en el test de *Prick* y en la determinación de IgE específica antes de realizar una prueba de reto oral. Esta prueba es menos invasiva, más segura y más económica en comparación con el reto oral. La limitante de esta prueba es la necesidad de citometría de flujo y tener personal de laboratorio capacitado. Esta prueba se recomienda como un segundo paso en el proceso diagnóstico.⁷⁶

La BAT mide a los basófilos luego de ser estimulados por un alérgeno específico. Ellos expresan en su membrana diferentes marcadores de activación celular y estos son medidos por citometría de flujo. El CD63 se ubica en la membrana de los lisosomas dentro del basófilo y se va expresando en la membrana plasmática a medida que el basófilo se va desgranulando. Entre más presencia de alérgeno haya en sangre, mayor va a ser la expresión de CD63 en los basófilos.⁷⁶

El primer paso para realizar una BAT es la identificación de basófilos en sangre completa. Una vez identificados los basófilos, se analiza la activación espontánea y el efecto de un antígeno inerte sobre ellos. Para la activación espontánea, los marcadores de superficie de los basófilos se tiñen en ausencia de alérgenos. El segundo paso es el uso de un control positivo que verifica la viabilidad y la capacidad de respuesta de los basófilos. El tercer paso en la BAT consiste en realizar las curvas de concentración del alérgeno. Estas curvas pueden interpretarse con parámetros como la sensibilidad de los basófilos, la concentración efectiva media, el área bajo la curva y la reactividad de los basófilos. Cada laboratorio clínico establece los límites de corte óptimos específicos del alérgeno para la prueba específica que se utiliza en la clínica. La relevancia clínica de los diferentes tipos de curvas aún requiere mayor investigación.⁷⁷

Esta prueba se utiliza principalmente para determinar la presencia de una alergia al maní y el sésamo. Tiene una sensibilidad de 86% y 89% y una especificidad del 90% y 93% respectivamente.⁷⁶

También se han identificado otros marcadores de activación de los basófilos, como CD203c, la medición de la histamina intracelular mediante diaminooxidasa, CD107a, CD13 y CD164, entre otros. Sin embargo, CD63 sigue siendo el más utilizado.⁷⁷

Riggioni *et al.* (2023) decidieron evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas que se hacen para las alergias alimentarias. Ellos se basaron en la pregunta ¿Cuál es la precisión diagnóstica medida por la sensibilidad y especificidad de cualquier prueba índice para una alergia alimentaria mediada por IgE para cualquier alimento en comparación con el estándar de referencia el cual es el reto oral o un historial claro previo de reacción inmediata al alimento y evidencia de sensibilización a IgE? Para los mariscos ellos decidieron incluir dos estudios sobre alergias al pescado y siete sobre alergias a mariscos. La mayoría de los estudios se centraron en la alergia al camarón. Tres estudios de la prueba del test de *prick* al camarón y cuatro de sIgE para camarón. El test de *prick* al camarón presentó una sensibilidad combinada del 62 % con una especificidad del 90% con un valor de corte mediano de 3 mm. La sIgE para camarón mostró una alta sensibilidad del 96% con una especificidad combinada del 63 % con un valor de corte mediano de 1,2 kUA/L. La sensibilidad máxima fue $\geq 90\%$ para la sIgE para camarón. La especificidad máxima, $\geq 90\%$, se obtuvo para el test de *prick* en camarones. Al final del estudio se concluyó que para alimentos como los camarones, la evidencia recopilada no fue tan sólida. Los puntos de corte para una sensibilidad óptima para poder descartar una alergia alimentaria pueden ser útiles para la detección y para detectar la sensibilización alérgica, sin embargo, no reemplaza la prueba del reto oral.⁷⁸

Cuadro 2. Comparación de las técnicas diagnósticasAdaptado de Boyd et al., 2024 ⁷⁹

Prueba Diagnóstica	Principio	Ventajas	Desventajas
Reto Oral	Consumo de porciones en aumento del alimento Supervisión y observación de reacciones alérgicas	Gold Standard Diagnóstico definitivo Alta sensibilidad y especificidad	Riesgo de reacciones alérgicas Requiere muchos recursos y tiempo Aumentan riesgo de sensibilización Resultados inconclusos en pocos casos
Test de Prick	Evaluación de la respuesta de mastocitos dérmicos al alérgeno	Alta sensibilidad Uso de alimentos frescos Rápida, de bajo costo, fácil de realizar y resultados inmediatos	Baja especificidad Requiere personal entrenado para la interpretación No puede hacerse con uso reciente de antihistamínicos

IgE específica	<p>Ensayo con anticuerpo marcado con enzima fluorescente</p> <p>Detecta y mide IgE circulante</p>	<p>Alta sensibilidad</p> <p>Mide cantidad de IgE específica</p> <p>Puede hacerse con suero almacenado</p> <p>No depende del uso de antihistamínicos</p>	<p>Baja especificidad</p> <p>Más costosa que el test de Prick</p> <p>Rango limitado de alérgenos disponibles</p> <p>Influida por proteínas inespecíficas con reactividad cruzada</p>
BAT	<p>Ensayo funcional celular que mide la capacidad de la IgE para activar basófilos</p>	<p>Alta sensibilidad y especificidad</p>	<p>Disponibilidad limitada</p> <p>Requiere citometría de flujo</p> <p>Requiere sangre fresca procesada antes de 24h</p> <p>Más costosa que el test de Prick e IgE específica</p>

4.1.6 Futuro del Diagnóstico de las Alergias a Alimentos

El uso de diferentes muestras biológicas como los hisopados bucales, la saliva y las heces junto con nuevas tecnologías diagnósticas como los perfiles de expresión génica de las células inmunes se encuentran dentro del futuro diagnóstico de una alergia alimentaria. Algunas de estas

nuevas técnicas se han probado únicamente en estudios de investigación y todavía no hay un indicador de que se puedan utilizar en el diagnóstico de rutina.⁷⁹

En cuanto a las nuevas muestras biológicas a utilizar, se han utilizado muestras de biopsia de la mucosa para evaluar el estado de la barrera epitelial y la respuesta inflamatoria. El daño en la mucosa y la inflamación en la barrera epitelial se han visto asociados con la presencia de alergia. Luego del análisis de la biopsia, se realizó un BAT el cual demostró una mayor sensibilidad de los basófilos en los pacientes que padecen alergias más graves. Actualmente se considera que la obtención de la biopsia es un proceso muy invasivo para fines diagnósticos de una alergia a alimentos, sin embargo, puede valer la pena encontrar métodos de recolección menos invasivos como con hisopos.⁷⁹

Si bien los factores ambientales son los más importantes en el desarrollo de una alergia alimentaria, la predisposición genética también contribuye a la susceptibilidad. La genómica, transcriptómica, proteómica y la epigenómica se han utilizado en varios estudios de alergias alimentarias. Se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad como HLA-DQB1, HLA-DQA2 y HLA-DRA y también genes de citoquinas inflamatorias como IL10, IL13, TGF β . En evaluaciones transcriptómicas, se ha demostrado que en niños que presentan una alergia alimentaria, existe una mayor expresión de citoquinas como IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, IL-31, IFN- α y TNF- α y los genes LTB4R, PADI4, IL1R2, PPP1R3D, KLHL2 y ECHDC3 que están asociados a las reacciones alérgicas durante las pruebas de reto oral. La metabolómica y los patrones del microbioma, también se han asociado a la presencia de una alergia alimentaria, sin embargo, estas técnicas están lejos de poder utilizarse en el ámbito clínico para diagnosticar una alergia. Se considera que todas estas técnicas son más útiles para definir factores de riesgo y alteraciones en el sistema inmune que podrían aumentar el riesgo a desarrollar una sensibilización y reacciones clínicas a los alimentos.⁷⁹

El diagnóstico de una alergia alimentaria es muy importante y puede afectar significativamente la salud y el bienestar no solo del paciente, sino también de su familia. Si bien se han tratado de implementar nuevos métodos de pruebas e irlos incorporando en la parte clínica, la disponibilidad de estas sigue siendo muy limitada e igualmente se sigue necesitando las otras pruebas como el reto oral para realizar el diagnóstico definitivo.⁷⁹

CAPÍTULO 5. TRATAMIENTOS

5.1 Tratamientos

Una vez diagnosticada una alergia alimentaria, es necesario que el paciente elimine estrictamente el alérgeno causante de su dieta. Una dieta de eliminación bien organizada y equilibrada mantendrá a la persona libre de síntomas y no afectará su estado nutricional. En caso de exposición accidental la mejor solución es la epinefrina administrada mediante inyección intramuscular en la parte lateral del muslo y que se prescribe según el peso. Es necesario elaborar un plan de acción detallado y por escrito para el tratamiento de las reacciones alérgicas por una exposición accidental al alimento.³²

5.1.1 Tratamiento para la alergia a los ácaros

El mejor tratamiento para una alergia a los ácaros del polvo, es la prevención, es decir, evitar el contacto con los alérgenos. Esto se puede lograr mediante diferentes medidas. A nivel de la casa, se puede controlar la humedad, aspirar constantemente para reducir la acumulación del polvo, utilizar acaricidas y que haya ventilación. También se pueden cubrir los colchones y almohadas, lavar la ropa de cama con agua caliente, no utilizar alfombras ni cortinas y colocar un purificador del aire. En cuanto a medicamentos, se utilizan los que generan un alivio sintomático de la alergia como los antihistamínicos, corticoesteroides nasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos y los descongestionantes.⁵³

Se ha utilizado inmunoterapia subcutánea en la cual se obtienen extractos alérgicos de los ácaros del polvo doméstico y se inyectan dosis progresivamente crecientes en el paciente. Se utilizan dos fases de tratamiento. Una fase de desarrollo y una de mantenimiento. La fase de desarrollo dura entre ocho y veinticuatro semanas. Cuando ésta concluye, se comienza la fase de mantenimiento mensual, la cual debe de utilizarse entre tres y cinco años según lo requiera el paciente. El mecanismo de acción de esta terapia consta de una activación de linfocitos T reguladores (FOXP3+ y CD25+) específicos para el alérgeno, activación de anticuerpos bloqueadores y la activación de citoquinas reguladoras. Esta terapia proporciona una mejoría en la aparición de síntomas clínicos y disminuye la necesidad de una medicación constante y mejora la función pulmonar. La inmunoterapia sublingual es una alternativa eficaz. Con esta terapia se logra la activación de linfocitos T CD4+ y Th1 circulantes específicos del alérgeno, lo que genera

una tolerancia clínica. Se puede utilizar para el tratamiento de una dermatitis atópica extrínseca en niños sensibilizados a los ácaros del polvo.⁵³

Un estudio realizado por Varelo *et al.* (2022) evaluó la eficacia clínica y la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con un extracto específico de ácaros del polvo doméstico administrado durante 12 meses en pacientes adultos con rinitis alérgica de moderada a grave. Los resultados de este estudio sugieren que un tratamiento de 12 meses con extractos de *D. pteronyssinus* y *D. farinae* adsorbidos en gel de hidróxido de aluminio preformado lleva a disminuciones clínicamente importantes de los síntomas, consumo de medicamentos, mejora la calidad de vida y desencadena una respuesta inmunológica significativa en pacientes con rinitis alérgica.⁸⁰

5.1.2 Tratamiento para la alergia a los camarones

El manejo de la alergia al camarón se basa en evitar su consumo. Tener una dieta estricta de eliminación es la mejor manera de prevenir cualquier reacción alérgica a este alimento. Es muy importante educar tanto al paciente como a sus familiares, principalmente en pacientes pediátricos sobre cómo evitar el consumo del alimento alergénico.⁸¹

Se puede utilizar la inmunoterapia oral, donde el alimento se introduce lentamente bajo supervisión médica y la dosis se aumenta cada dos semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento predefinida. Posteriormente, se consume una dosis de mantenimiento diaria para mantener la desensibilización. La eficacia se determina mediante una prueba de respuesta oral del alimento. Múltiples ensayos controlados han confirmado que esta técnica suele ser eficaz para inducir la desensibilización a diversos alérgenos alimentarios, sin embargo, este tratamiento también se asocia con un riesgo de reacciones a las dosis de alimentos.³²

En cuanto a lo que es el tratamiento como tal de la alergia alimentaria, lo que se busca es disminuir la expresión de los IgE y aumentar los IgG bloqueadores para poder prevenir las respuestas proinflamatorias. La inmunoterapia oral para el camarón, ha demostrado ser eficaz. La inmunoterapia sublingual también mejora los síntomas clínicos en los pacientes alérgicos al camarón que padecen alergia a los ácaros del polvo doméstico. En febrero del 2024, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el omalizumab como tratamiento farmacológico para

adultos y niños mayores de 1 año que padecen de una alergia alimentaria. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal inyectable que se une a los IgE y los neutraliza. Este medicamento ha demostrado ser eficaz para el manejo de múltiples alergias de diferentes alimentos y funciona mejor cuando se realiza una terapia combinada con la inmunoterapia oral y una dieta de evitación. Dentro de los efectos adversos se puede encontrar la anafilaxia mortal en el (1.65 - 10.9) %.⁸¹

Cuadro 3. Estrategias de manejo de alergias alimentarias

Adaptado de Su et al., 2024 ⁸¹

Estrategia de manejo	Descripción	Ventajas	Limitaciones
Evitar el consumo del alimento	Conocer los alimentos específicos que desencadenan una reacción alérgica y evitar su consumo. Incluye educarse, informar a otros y aprender a leer etiquetas.	La mejor manera de prevenir una reacción alérgica.	Puede haber ingredientes ocultos o no declarados.
Inmunoterapia oral	Consumo de cantidades progresivamente mayores del alérgeno para inducir desensibilización, seguido de una dosis de mantenimiento diaria.	Potencial de protección a largo plazo, tolerancia a pequeñas dosis y mejora de la calidad de vida.	Riesgo de reacciones adversas y requiere gran compromiso.

Omalizumab	Anticuerpo monoclonal que se une a IgE para modular la respuesta inmune. Inyectable, con evidencia de aumentar el umbral de reacción.	Mayor tolerancia al alérgeno y reducción de la ansiedad frente a reacciones.	Costos elevados y posibles efectos secundarios.
Estrategias de vacunación	Investigación en curso de vacunas potenciales contra alergias alimentarias, incluyendo inmunoterapia específica y vacunas de ADN para inducir tolerancia.	Posible disponibilidad generalizada y manejo a largo plazo.	Puede generar mayor resistencia en la aceptación y respuestas variables entre individuos.

Actualmente se trabajan en diferentes tratamientos con un futuro prometedor para las alergias alimentarias, dentro de los cuales están las terapias con anticuerpos monoclonales. El tezepelumab es el único inhibidor de linfopoyetina estromal tímica que se encuentra actualmente aprobado para el tratamiento del asma y es un buen candidato para las alergias alimentarias. Este tratamiento contiene una proteína capaz de unirse a las células proinflamatorias y ser estimulada por diversos inductores. El etokimab es un anticuerpo monoclonal que se encarga de inhibir a la IL-33 la cual se encarga de regular diferentes respuestas inmunes incluidas las de inflamación. El dupilimab, también un anticuerpo monoclonal, inhibe a la IL-4 y la IL-13 que son citoquinas Th2 implicadas en la alergia y respuestas inmunes mediadas por IgE. La vacunación también es un tratamiento que se está estudiando. Todas estas terapias tienen el potencial de ayudar en las alergias alimentarias, sin embargo, todavía se encuentra en la fase experimental.⁸¹

Aunque existen diferentes técnicas que ayuden al tratamiento de una alergia alimentaria como la del camarón, el tratamiento convencional es evitar el consumo, la inmunoterapia oral y ahora se comienza a utilizar el omalizumab.⁹⁰

CAPÍTULO 6. REACCIÓN CRUZADA ENTRE ÁCAROS Y CAMARONES

6.1 Reacción Cruzada Ácaros y Camarones

Las reacciones cruzadas entre proteínas de diferentes especies, son consideradas como posibles mecanismos que explican las reacciones de hipersensibilidad inmediata en personas que, aún sin exposición previa a un alérgeno, presentan síntomas luego del primer contacto.⁸⁰ Una reacción cruzada se define como un reconocimiento de dos o más alérgenos por anticuerpos o linfocitos T de la misma especificidad. Estos anticuerpos son inicialmente generados contra uno de los alérgenos con reactividad cruzada. Una reacción cruzada es el resultado de una similitud estructural de las superficies expuestas que forman los epítopos de los alérgenos. Se considera una reacción cruzada entre dos proteínas, cuando se observa >70 % de similitud en la secuencia. Una similitud de <50 % se considera improbable.⁸³ En el camarón (*Litopenaeus vannamei*, *Lit v 1*), la tropomiosina es una proteína miofibrilar presente en las células eucariotas de insectos, crustáceos, parásitos y ácaros. Esta proteína también se ha caracterizado como alérgeno en cucarachas (*Periplaneta americana*, *Per a 7*) y en los ácaros del polvo *Blomia tropicalis* (*Blo t 10*), *Dermatophagoides farinae* (*Der f 10*) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p 10*).⁸²

Las tropomiosinas de camarón, ácaros y cucarachas comparten similitudes mayores al 80 %, lo que podría explicar la presencia de IgE específica al camarón en pacientes sensibilizados a ácaros sin haber consumido el alimento.⁸³

La identificación de la tropomiosina como el principal alérgeno del camarón ha mejorado la comprensión de la alergia al camarón. En un estudio realizado por Yang et al. (2010), se habló sobre cómo la IgE específica para la tropomiosina del camarón tiene una mayor eficacia diagnóstica que la IgE específica para el camarón como tal y que se considera mejor que el test de *Prick* para predecir un resultado positivo en la prueba de ácaros del polvo doméstico.⁸⁴

En países tropicales, los ácaros del polvo son la principal causa de alergias. En Medellín, Colombia, se ha reportado que el 78 % de los pacientes con síntomas respiratorios o dermatitis presentan sensibilización a los ácaros. En cambio, la sensibilización a los alimentos, incluido el

camarón, varía según el clima, región geográfica y los hábitos alimenticios. Aunque se ha documentado que existen las reacciones cruzadas entre ácaros y camarón, existen pocos estudios que evalúen la frecuencia y la relevancia clínica de la co-sensibilización.⁸³ En el camarón, la tropomiosina es el alérgeno principal presente en el 41 % de las personas alérgicas. En los ácaros, la tropomiosina se encuentra solo en una minoría de las personas sensibilizadas, con prevalencias entre (4.3 – 30) %.⁸⁴

Los ácaros del polvo doméstico son una de las principales fuentes de sensibilización atópica y enfermedades alérgicas a nivel mundial. Entre las especies más relevantes se encuentran *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Euroglyphus maynei* y *B. tropicalis*. Los alérgenos se encuentran principalmente en las partículas fecales y restos corporales. Estas partículas, tienen propiedades que favorecen a que genere una ruptura de las barreras epiteliales logrando con esto la activación de los receptores inmunes innatos y propiciando la formación de una respuesta inflamatoria.⁸⁴ La exposición a estos alérgenos se produce mediante las vías oculares, cutáneas, respiratorias o gastrointestinales y no siempre la vía de sensibilización coincide con la de aparición de síntomas. La inhalación de partículas fecales, es la principal vía de sensibilización a nivel respiratorio y la ingestión de alérgenos, inclusive mediante la leche materna, podría llegar a favorecer una sensibilización desde etapas tempranas. Una exposición a nivel gastrointestinal podría contribuir a una reactividad a alérgenos respiratorios.⁸⁶

Una sensibilización a los ácaros puede llegar a generar rinitis, conjuntivitis, asma, dermatitis atópica e inclusive llegar a generar reacciones cruzadas por consumo de invertebrados o alimentos contaminados. Los componentes adyuvantes presentes en los ácaros del polvo no solo inducen a una sensibilización ante sus propios alérgenos, sino que también favorecen que ocurra una reacción cruzada contra otros alérgenos. Estos alérgenos tienen la capacidad de desarrollar una inflamación importante promoviendo el desarrollo de una respuesta Th2 y con esto llevar a una sensibilización.⁸⁶

La actividad proteolítica de su alérgeno *Der p 10* intensifica la producción de IgE frente a antígenos como la ovoalbúmina. La exposición intranasal a extractos de ácaro transforma la tolerancia habitual a la ovoalbúmina inhalada en una respuesta inflamatoria marcada que se caracteriza por presentar eosinofilia, hiperreactividad bronquial y producción de citoquinas.⁸⁶

La atopia se considera como una enfermedad de la barrera epitelial, pero también como un trastorno inmunológico. Los ácaros tienen la capacidad de promover una sensibilización cruzada mediante el daño de las barreras epiteliales como la cutánea, respiratoria o intestinal por la acción de sus proteasas y mediante la modulación de las células dendríticas hacia respuestas Th2 por sus adyuvantes. Asimismo, la presencia de IgE contra un antígeno, puede favorecer la producción de IgE contra otros, mediante la acción de los receptores CD23 en el epitelio y en los linfocitos B, así como por un aumento de exposición del receptor de alta afinidad para IgE en los basófilos y los mastocitos.⁸⁶

Se ha demostrado que existe una potencial reactividad cruzada entre los ácaros y otros artrópodos como los camarones, cangrejos, langostas, cucarachas y saltamontes, así como con los moluscos como caracoles, almejas, ostras y calamares. Las manifestaciones clínicas varían desde el síndrome de alergia oral hasta asma grave o anafilaxia. La tropomiosina muscular presente en los ácaros, se considera un panalergeno importante, debido a su similitud con la tropomiosina de camarón, cucaracha y langosta.⁸⁶

La sensibilización primaria puede variar según cada persona. En algunas personas alérgicas a los ácaros están presentes las IgE contra la tropomiosina de camarón sin haberlo consumido nunca, mientras que en otras, la exposición a cucarachas se correlaciona más con la IgE de camarón que la exposición a ácaros. Se han descrito casos de aparición o empeoramiento de la alergia a caracol luego de una inmunoterapia subcutánea contra los ácaros y también existe evidencia de una reducción de alergia al camarón luego de un inmunoterapia sublingual de altas dosis.⁸⁶

Se ha reportado una fuerte asociación entre la alergia al camarón y una sensibilización a ácaros del polvo doméstico, principalmente en la población asiática. En este estudio realizado por Rosenfield *et al.* (2017), la mayoría de los pacientes con un diagnóstico de alergia al camarón, independientemente de su tolerancia oral, presentaron pruebas cutáneas positivas para los ácaros. Sin embargo, solo la minoría de los pacientes con diagnóstico de alergia a los ácaros mostraron sensibilización al camarón. Esto se debe a que la tropomiosina como se ha mencionado anteriormente, es el principal alérgeno del camarón y que es una proteína muy similar a la de los ácaros. La presencia de IgE específica contra la tropomiosina favorece a la reactividad cruzada, lo que podría explicar la alta prevalencia de sensibilización a los ácaros en los pacientes alérgicos al camarón. En la alergia a los ácaros, la tropomiosina no es el principal

alergeno y por esto la proporción de pacientes con alergia a los ácaros que desarrollan una sensibilización al camarón es menor.⁸⁶

En este estudio realizado por Thalayasingam *et al.* (2015), se encontró una relación significativa entre los niveles de IgE del camarón y la tropomiosina del ácaro del polvo, lo que sugiere reactividad cruzada de IgE entre estos alérgenos. Con base en lo que analizaron, sólo encontraron dos personas con antecedentes de anafilaxia que estaban sensibilizados solo a la tropomiosina no proveniente de camarón, lo que indica una reactividad cruzada de IgE clínicamente relevante.⁸⁷

Se ha demostrado que los pacientes con alergia combinada entre ácaros y camarones tienden a presentar niveles más altos de IgE específica contra la tropomiosina de ácaros que los que tienen alergia solamente a los ácaros. Sin embargo, se cree que la tropomiosina no es el único alergeno implicado. Se han descrito casos de pacientes alérgicos a los ácaros que no presentan IgE específica elevada contra la tropomiosina y que presentan síntomas clínicos tras la ingesta de mariscos, lo que sugiere que fue por otras proteínas alergénicas.⁸⁴

El consumo de mariscos, principalmente el camarón, ha aumentado durante las últimas décadas, generando un incremento de reportes de reacciones alérgicas. Dentro de las especies más consumidas está *Solenocera melantho* que es el camarón rojo, en el cual la tropomiosina ha sido identificada como el alergeno más relevante. Se ha demostrado que los ácaros del polvo doméstico pueden inducir la formación de IgE específica contra las proteínas del camarón incluso en individuos que nunca han consumido este alimento. La tropomiosina, el cual fue el primer alergeno identificado en el camarón y el principal responsable de las reacciones alérgicas por ingestión, presenta una reacción cruzada fuerte entre invertebrados. Actualmente se han identificado otros alérgenos del camarón como la arginina quinasa, la proteína sarcoplásmica fijadora de calcio y la cadena ligera de miosina.⁵²

Los alérgenos de los ácaros tienen como característica un reconocimiento por IgE variable. Esto podría sugerir la posible causa de reconocimiento de otros alérgenos proteicos de 20 kDa durante una reacción cruzada entre camarón y los ácaros del polvo doméstico. La sensibilización primaria suele ocurrir por exposición a los ácaros del polvo, lo que en algunos casos desencadena reacciones alérgicas al camarón, aunque también se han reportado casos inversos, en los que la sensibilización inicial al camarón u otros crustáceos, lleva a desarrollar una alergia a los ácaros.

Factores como el origen geográfico, la dieta y el ambiente contribuyen a la sensibilización, esto debido a que las poblaciones que se encuentran en climas secos y húmedos, presentan diferentes niveles de exposición a los ácaros del polvo doméstico.⁵²

En el camarón *S. melantho*, el cual es una de las especies más consumidas, se han identificado diferentes proteínas que se consideran potencialmente alergénicas como la tropomiosina, arginina quinasa, la proteína sarcoplásmica fijadora de calcio, la actinina y la ubiquitina. La mayoría de estas proteínas, se encuentra en el tejido muscular encargándose de la contracción muscular y otros procesos energéticos.⁵²

Durante un estudio realizado por Gámez *et al.* (2014), se analizaron dos poblaciones provenientes de diferentes climas, un clima seco y uno húmedo y se evaluaron las diferencias en los perfiles de sensibilización. Se ha demostrado que los ácaros del polvo son menos frecuentes en climas secos, mientras que en los lugares húmedos, la exposición es mayor y más constante. Los resultados demostraron que en los pacientes con alergia combinada de ácaros y camarones provenientes de clima seco, los principales alérgenos fueron la aldolasa de fructosa-bisfosfato, arginina quinasa, tropomiosina, proteína sarcoplásmica fijadora de calcio y la ubiquitina. Los pacientes de clima húmedo presentaron como principales alérgenos a la ubiquitina y la arginina quinasa. La tropomiosina se consideraba como el único alérgeno implicado en las reacciones cruzadas entre ácaros y mariscos.⁵²

Este estudio demostró que la ubiquitina, la actinina y la arginina quinasa también pueden desarrollar este tipo de reacción. La tropomiosina es un panalergeno en los invertebrados y presenta alta conservación filogenética, pero con diferencias durante las respuestas de IgE en mamíferos. La arginina quinasa, es una proteína termosensible y se convierte en aerosol con facilidad, lo que podría asociarla al asma ocupacional en personas que trabajan en la industria pesquera. Los ensayos de inhibición que realizaron en este estudio, indicaron que en la población proveniente de clima húmedo, los ácaros son el principal agente sensibilizador, lo que concuerda con la relación entre alta humedad y la exposición constante a los ácaros, llevando a mayor riesgo de desarrollar asma. Al final del estudio, se identificaron siete proteínas de *S. melantho*, de las cuales cuatro (actinina, actina, ubiquitina y la aldolasa de fructosa-bisfosfato) fueron propuestas como nuevos alérgenos de los crustáceos.⁵²

En un estudio realizado por Hollstein *et al.* (2025), se quiso evaluar si la reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alérgenos alimentarios era clínicamente relevante y si las personas con sensibilización a ácaros y/o cucarachas presentan riesgo de falsos positivos en el diagnóstico de

alergia alimentaria a mariscos. Seleccionaron 200 pacientes con sIgE elevada contra más de un alérgeno. Analizaron la sIgE contra ácaros como *D. pteronyssinus*, *D. farinae* o *B. tropicalis*, cucaracha Alemana, extracto completo de alérgenos de cangrejo, almeja y camarón, así como la sIgE contra la tropomiosina Der p 10 del ácaro y la tropomiosina Pen a 1 del camarón mediante ImmunoCAP. Luego de todo el proceso, obtuvieron como resultados que del total de personas analizadas, 93 % presentaron sIgE positiva contra ácaros. Como se esperaba, los participantes con sensibilización a ácaros tuvieron una prevalencia elevada de asma o rinitis alérgica. Además, presentaban mayor frecuencia de sensibilización a la cucaracha alemana, el cangrejo o el camarón.⁸⁸

Al final, concluyeron que los pacientes con sensibilización a los ácaros presentan niveles más altos de sIgE asintomática frente a los mariscos. Incluso en pacientes con niveles de sIgE antitropomiosina menor al punto de corte, la sIgE antitropomiosina se relaciona con la sIgE contra la cucaracha alemana, el cangrejo, la almeja y el camarón. Lo que hallaron en este estudio, sugiere que existen resultados falsos positivos para sIgE contra mariscos cuando se tienen pacientes sensibilizados a los ácaros y cucarachas.⁸⁸

La sensibilización hacia alérgenos presentes en interiores, como los ácaros del polvo doméstico, contribuyen al desarrollo de una hipersensibilidad en las vías respiratorias, especialmente en países tropicales. Se ha observado que una sensibilidad a los alérgenos de los ácaros puede aumentar el riesgo de desarrollar una alergia al camarón. Por otro lado, se ha hablado de como personas vegetarianas pueden desarrollar una alergia al camarón sin consumir este alimento. Los niños son los más afectados por las alergias respiratorias causadas por alérgeno en el ambiente interior, como los ácaros del polvo. Si bien esta sensibilización ocurre principalmente durante la infancia, la exposición continua a otros alérgenos cambia el comportamiento de la respuesta inmune a medida que las personas envejecen.⁸⁹

En este estudio realizado por Shen *et al.* (2019), se investigó la prevalencia y gravedad de las alergias al camarón y a los ácaros en diferentes grupos etarios y en vegetarianos, para poder comprender mejor la importancia de la reactividad cruzada entre estos alérgenos.⁸⁹

Los resultados mostraron que los alérgenos de los ácaros, causan alergias más severas en personas menores de 18 años, mientras que una sensibilización a los ácaros es más común en adultos. A diferencia de lo anterior mencionado, las alergias severas al camarón son más

frecuentes en personas mayores. También se demostró que la reactividad cruzada entre el alérgeno *Der p 10* de los ácaros y *Pen a 1* del camarón es alta en todos los grupos etarios. Se ha reportado que los alérgenos de los ácaros y camarones pueden provocar fuertes respuestas de IgE en los pacientes. En este estudio se encontró que los niños y adolescentes menores de 18 años son más sensibles a los ácaros que los adultos y ancianos.⁸⁹

Aunque el camarón es un alimento común para desarrollar una alergia alimentaria, su diagnóstico puede ser difícil, principalmente en pacientes que tienen síntomas leves o que presentan reacciones inconsistentes. Se ha descrito que las reacciones alérgicas graves al camarón son más frecuentes en adultos que en niños. En este estudio se observó que la respuesta alérgica al camarón varía según la edad, pero siempre sigue siendo un factor importante para diagnosticar una alergia. También se demostró que la sensibilización a los ácaros tiene un patrón relacionado con la edad.⁸⁹

Se ha sugerido que tener niveles altos de IgE específica contra el camarón y los ácaros puede ayudar a diagnosticar las alergias en pacientes no sensibilizados a ácaros. En este estudio la correlación entre la IgE para el camarón y los ácaros fue más fuerte en adultos, quienes además tienen mayor riesgo de una sensibilización cruzada. Se ha observado que conforme avanza la edad, se produce un cambio en la respuesta inmune. Esto favorece a la producción de IgE, lo que podría explicar por qué los adultos y los ancianos tienen niveles más altos de IgE contra el camarón.⁸⁹

Finalmente describieron que factores ambientales y los hábitos alimenticios influyen en la sensibilización alérgica. Hay personas que adoptan dietas vegetarianas que aunque solamente consumen frutas y verduras, también se han reportado casos en los que estos alimentos son capaces de desarrollar una alergia. Incluso las personas vegetarianas podrían sufrir reacciones alérgicas graves al inhalar alérgenos de ácaros de polvo sin darse cuenta. En ellos la sensibilización a alérgenos del camarón podría deberse a una sensibilización previa a la tropomiosina de los ácaros, por lo que aunque ellos no consuman camarón, podrían desarrollar una alergia por reactividad cruzada y obtener un resultado positivo al camarón. Es por esto que los vegetarianos también deben de cuidarse con su dieta si ya están sensibilizados a los ácaros.⁸⁹

En un estudio realizado por Hernández-Moreno *et al.* (2019), se evaluó la relación entre la sensibilización al camarón en pacientes con alergias respiratorias sensibilizados a ácaros del

polvo. Aunque la prevalencia de las alergias alimentarias cada vez va en aumento, siendo el camarón uno de los alérgenos más comunes y su principal vía de sensibilización la vía oral, aún no se sabe bien la relevancia clínica de alérgenos que están relacionados entre especies y su impacto en la sensibilización y manifestaciones clínicas.⁸²

Durante este estudio se observó una tasa de sensibilización del 21 % en la población atópica. Compararon sus datos contra otros estudios donde evaluaron la sensibilización mediante niveles séricos de IgE específica. Esto sugiere que la vía inhalatoria, probablemente mediante la reactividad cruzada mediada por tropomiosina, podría aumentar la frecuencia de sensibilización al camarón en pacientes asmáticos o riniticos que presentan pruebas intradérmicas positivas a ácaros, a diferencia de la población general. Adicionalmente, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de camarón entre pacientes sensibilizados (54.2 %) y no sensibilizados (49.7 %), lo que respaldó su hipótesis de que la ingesta no es el único factor determinante para desarrollar una sensibilización. También se ha planteado que esta reactividad cruzada podría generar que algunos pacientes durante su inmunoterapia contra los ácaros, desarrollen una sensibilización y síntomas hacia el camarón durante el tratamiento.⁸²

Así mismo, se determinó que el factor responsable de la sensibilización al camarón fue la presencia de una prueba intradérmica positiva para *B. tropicalis* (Blo t). Debido al criterio de selección elegido por los autores, fue esperable que Blo t, el cual es el segundo ácaro más prevalente en el país de estudio, mostrara una asociación importante, mientras que *D. farinae* (*Der f*) y *D. pteronyssinus* (*Der p*) no tuvieron asociación.⁸²

Ellos compararon sus hallazgos con un estudio realizado por Fernández *et al.* (2003), quienes estudiaron a una población de judíos ortodoxos, que por obediencia a las leyes dietéticas kosher no consumen mariscos en general. El propósito del estudio era determinar la presencia de sensibilización a la tropomiosina de camarón y su posible relación a una exposición previa a las tropomiosinas similares presentes en los ácaros del polvo y cucarachas. Se eligió esta población, ya que, esta reactividad cruzada es compleja de identificar, debido a la frecuente exposición simultánea de los pacientes a alérgenos alimentarios e inhalatorios.⁹⁰

Como se ha mencionado, la tropomiosina es el principal alérgeno del camarón y comparte un alto grado de identidad en su secuencia de aminoácidos con la tropomiosina de los ácaros y las cucarachas. Esta similitud estructural significa que existen epítomos IgE que se comparten y que

son factores capaces de inducir a una reactividad cruzada entre especies cercanas o incluso distantes, pero que se encuentran dentro del grupo de los invertebrados. En este estudio lo primero que se realizó fue un análisis utilizando péptidos sintéticos de tropomiosina de camarón (*Pen a 1*) y se demostró que hubo ocho epítomos de unión a IgE. Estos epítomos se unieron a cuatro IgE de ácaros que presentaron regiones similares en las tropomiosinas y cinco en las de cucarachas. También hubo epítomos con pequeñas variaciones (uno o más aminoácidos) que conservaron la capacidad de unirse a los IgE en sueros de pacientes alérgicos al camarón, aunque con un poco menos de afinidad. Esta evidencia del estudio reforzó la hipótesis de que la sensibilización al camarón puede desarrollarse por exposición previa a alérgenos inhalatorios con tropomiosinas similares como la de los ácaros o las cucarachas.⁹⁰

Seguidamente se realizó el análisis a los judíos ortodoxos sin antecedentes de consumo de camarón. Se observó que, de nueve pacientes con una prueba cutánea positiva al camarón, tres presentaron IgE específica contra *Pen a 1* (tropomiosina). Luego se realizaron pruebas de inhibición que demostraron una reducción significativa de la unión de IgE a *Pen a 1* tras una exposición a extractos de ácaros del polvo y cucarachas. Con esto se evidenció una reactividad cruzada de origen inhalatorio. Estos resultados coinciden con otros reportes que se han documentado de casos de sensibilización cruzada entre tropomiosinas de artrópodos y mariscos. También se ha hablado de pacientes sometidos a inmunoterapia para ácaros que desarrollaron IgE contra el camarón y moluscos, incluso sin haberlos consumido previamente.⁹⁰

Llegaron a la conclusión de que es posible desarrollar una reactividad de IgE frente a un alérgeno alimentario como la tropomiosina del ácaro sin haber tenido contacto previo con este alimento. El mecanismo más probable es la sensibilización indirecta mediada por tropomiosina con reactividad cruzada presente en los alérgenos inhalatorios como los de los ácaros del polvo y las cucarachas. Esto se considera de relevancia clínica y diagnóstica, ya que, una prueba cutánea positiva o la detección de IgE específica para algunos alimentos no siempre significa que hubo una exposición o sensibilización primaria hacia el alimento, sino que puede ser que haya habido una exposición a alérgenos similares de origen no alimentario.⁹⁰

DISCUSIÓN

Este trabajo permitió integrar los mecanismos inmunológicos y clínicos que explican el desarrollo de una hipersensibilidad aguda mediada por IgE hacia el camarón en personas previamente no sensibilizadas, dando énfasis a la reacción cruzada entre los ácaros del polvo doméstico y los crustáceos. Según toda la información analizada, se puede confirmar que la interacción entre factores genéticos, ambientales y estructurales de los alérgenos es determinante en la aparición de respuestas alérgicas de tipo I mediadas por IgE.

Las alergias alimentarias representan actualmente un problema de salud pública que va en aumento tanto en países desarrollados, como en países en regiones tropicales. Los mecanismos descritos demuestran que la exposición a alérgenos alimentarios puede generar una respuesta inmunológica exagerada, en la que los mastocitos y basófilos desempeñan un papel importante mediante la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Este proceso está regulado por la interacción de la IgE con sus receptores de alta afinidad, cuya activación desencadena una inflamación característica de las hipersensibilidades de tipo I.

Dentro de los alérgenos alimentarios de origen animal, las proteínas como la tropomiosina y la arginina quinasa se han identificado como los principales determinantes alérgicos responsables de la sensibilización al camarón y a otros mariscos. Estas proteínas tienen una alta estabilidad térmica y resistencia a la digestión gástrica, lo que les permite conservar su estructura y sus epítomos incluso después del procesamiento del alimento. Esto explica por qué las reacciones alérgicas a los mariscos son frecuentes, persistentes a lo largo de la vida y pueden llegar a ser graves.

Desde el punto de vista inmunológico, la sensibilización podría originarse a nivel respiratorio, mediante la inhalación crónica de partículas de ácaro que contienen tropomiosina y otros alérgenos homólogos como la arginina quinasa o la miosina. La exposición constante induce una respuesta Th2 caracterizada por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, que promueven el cambio de isotipo hacia IgE específica. Una vez establecida la sensibilización, la exposición oral a proteínas estructuralmente similares del camarón provoca la reacción cruzada de la IgE en los mastocitos y basófilos, desencadenando la liberación de mediadores proinflamatorios y las

manifestaciones clínicas típicas de una hipersensibilidad tipo I. Esto puede explicar por qué personas que nunca habían presentado alergias alimentarias, pueden desarrollar síntomas severos después del consumo de camarón.

En cuanto a lo clínico, las reacciones cruzadas tienen implicaciones diagnósticas importantes. Las pruebas cutáneas y la medición de IgE específica pueden mostrar reactividad positiva simultánea frente a extractos de camarón y ácaros, lo cual no significa una sensibilización doble, sino una reacción cruzada mediada por epítomos compartidos. El uso de técnicas de diagnóstico molecular basadas en componentes alergénicos permite diferenciar la sensibilización primaria de la reacción cruzada mediada por epítomos compartidos. El uso de técnicas de diagnóstico molecular basadas en componentes alergénicas permite diferenciar la sensibilización primaria de la reacción cruzada mediante la identificación de IgE contra tropomiosina *Der p 10* o *Pen a 1*. Esto aportaría más precisión al diagnóstico y evita restricciones dietéticas innecesarias.

En cuanto al tratamiento, el manejo de las alergias alimentarias que se desarrollan a partir de una reacción cruzada, sigue siendo un desafío. La inmunoterapia específica con extractos de ácaros ha mostrado resultados variables en la modulación de la respuesta de IgE ante alérgenos similares al camarón, por lo que aún se necesitan más estudios para determinar la eficacia real. El abordaje actual se basa principalmente en evitar estrictamente al alimento, el uso de antihistamínicos y esteroides en cuadros leves, y la administración de epinefrina intramuscular en casos de anafilaxia. A largo plazo, las estrategias de inmunoterapia basadas en péptidos hipoalergénicos o alérgenos recombinantes representan una línea prometedora en el tratamiento de las reacciones cruzadas.

Uno de los hallazgos más relevantes abordados en este trabajo es la reacción cruzada entre los alérgenos del camarón y los de los ácaros del polvo doméstico. La evidencia científica demuestra que la tropomiosina actúa como un panalérgeno que comparte una alta similitud estructural entre especies. En el caso del ácaro del polvo (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*) y los camarones (*Litopenaeus vannamei* y *Penaeus monodon*), la similitud en la secuencia de aminoácidos de la tropomiosina puede superar el 80 %, favoreciendo el reconocimiento cruzado por anticuerpos IgE específicos. Este fenómeno explica que pacientes sensibilizados a los ácaros pueden llegar a desarrollar reacciones sistémicas o anafilácticas luego del consumo de camarones, incluso sin exposición previa a este alimento.

La gravedad de las reacciones cruzadas, incluyendo la anafilaxia, puede deberse a varios factores. Una exposición oral al camarón implica una gran entrada del alérgeno en contacto directo con la mucosa gastrointestinal, donde la barrera epitelial contiene células sensibilizadas con IgE específica. Cuando estas personas, previamente sensibilizadas por vía respiratoria mediante los alérgenos inhalatorios de los ácaros, ingieren camarón por primera vez, los epítomos compartidos de tropomiosina activan inmediatamente la desgranulación de mastocitos y basófilos, liberando sus mediadores y así desencadenan una respuesta sistémica intensa. Entonces aunque la sensibilización se haya producido por inhalación, el consumo oral actúa como una vía de exposición secundaria.

Una reacción aguda como el shock anafiláctico puede interpretarse como una respuesta extrema a una sensibilización cruzada. En personas previamente sensibilizadas a la tropomiosina de los ácaros, la ingestión de camarón provoca una activación sistémica exagerada de los mastocitos y basófilos, liberando mediadores vasoactivos que inducen vasodilatación generalizada, aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción y colapso circulatorio. La rapidez e intensidad del cuadro van a depender de la carga antigénica ingerida, el grado de afinidad de la IgE por los epítomos compartidos y la susceptibilidad individual. Aunque la exposición inhalatoria puede producir síntomas respiratorios leves o moderados, la exposición oral a proteínas semejantes desencadenan una respuesta más amplia y potencialmente fatal.

Finalmente, este trabajo permite resaltar la necesidad de fortalecer la educación del paciente y del personal de salud en el reconocimiento temprano de las alergias alimentarias y sus posibles mecanismos de reacción cruzada. Entender la conexión inmunológica entre los ácaros y los camarones permite no solo un diagnóstico más preciso, sino también una prevención más efectiva en poblaciones de alto riesgo, principalmente en zonas tropicales donde la exposición a los ácaros es elevada.

En conclusión, esta revisión resalta la necesidad de ampliar la investigación sobre los factores genéticos y ambientales que determinan la magnitud de la reacción cruzada, la influencia del microbioma intestinal y respiratorio en la sensibilización, nuevas estrategias de inmunoterapia específicas para alérgenos compartidos como la tropomiosina y el desarrollo de biomarcadores que predigan la severidad de las reacciones cruzadas.

A pesar de los avances, persisten interrogantes no resueltas como ¿Por qué solo algunas personas sensibilizadas a los ácaros desarrollan alergia clínica al camarón? ¿Qué papel juegan

las modificaciones postraduccionales o los cofactores ambientales como la contaminación o infecciones virales en la ruptura de la tolerancia inmunológica? ¿Podría la exposición cutánea u ocupacional modular la respuesta de IgE en forma distinta a la exposición oral o respiratoria?

Esta revisión bibliográfica resalta la importancia de integrar el conocimiento inmunológico, clínico y moléculas en el abordaje de las alergias alimentarias mediadas por IgE, contribuyendo así al desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces y seguras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes-Pavón, D., Jiménez, M. y Salinas, E. (2020). Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Revista Alergia México*, 67(1), 34. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i1.731>
2. Kamath, S. D., Bublin, M., Kitamura, K., Matsui, T., Ito, K., & Lopata, A. L. (2023). Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.827>
3. Herrera, M. B. (2015). Asociación De Hipersensibilidad Alérgica Para Medios De Contraste Yodados, En Pacientes Con Antecedentes De Alergia A Los mariscos, Registrados En El Servicio De Alergología Del Hospital De Especialidades De Las Fuerzas Armadas N. 1, En El Período De Julio 2013- Julio 2014.
4. Asero, R., Pravettoni, V., Scala, E., & Villalta, D. (2020). House Dust Mite-Shrimp Allergen Interrelationships. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(4). <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0902-2>
5. Su, B. B., Blackmon, W., Xu, C., Holt, C., Boateng, N., Wang, D., Szafron, V., Anagnostou, A., Anvari, S., & Davis, C. M. (2024). Diagnosis and management of shrimp allergy. *Frontiers in Allergy*, 5. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1456999>
6. Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 16(12), 751–765. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.111>
7. Cianferoni, A., & Spergel, J. M. (2009). Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis. *Allergology International*, 58(4), 457–466. <https://doi.org/10.2332/allergolint.09-rai-0138>
8. Metcalfe, D., Sampson, H., & Simon, R. (2015). *Alergias alimentarias Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios*. Elsevier.

9. Breiteneder, H., & Mills, E. N. C. (2005). Plant food allergens—structural and functional aspects of allergenicity. *Biotechnology Advances*, 23(6), 395–399. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2005.05.004>
10. Piboonpocanun, S., Thongngarm, T., Wongsas, C., Pacharn, P., Reamtong, O., & Sompornrattanaphan, M. (2021). Omega-5 and Gamma Gliadin are the Major Allergens in Adult-Onset IgE-Mediated Wheat Allergy: Results from Thai Cohort with Oral Food Challenge. *Journal of Asthma and Allergy*, Volume 14, 907–917. <https://doi.org/10.2147/jaa.s315202>
11. Møller, M. S., & Svensson, B. (2022). Structure, Function and Protein Engineering of Cereal-Type Inhibitors Acting on Amylolytic Enzymes. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.868568>
12. Zhang, Y., Che, H., Li, C., & Jin, T. (2023). Food Allergens of Plant Origin. *Foods*, 12(11), 2232. <https://doi.org/10.3390/foods12112232>
13. Yang, Y., Zhang, Y., He, X., Huan, F., Chen, J., Liu, M., He, S., Gu, S., & Liu, G. (2025). An Overview of Seafood Allergens: Structure–Allergenicity Relationship and Allergenicity Elimination Processing Techniques. *Foods*, 14(13), 2241. <https://doi.org/10.3390/foods14132241>
14. Hassanin, A. A., Osman, A., Atallah, O. O., El-Saadony, M. T., Abdelnour, S. A., Taha, H. S. A., Awad, M. F., Elkashef, H., Ahmed, A. E., Abd El-Rahim, I., Mohamed, A., & Eldomiaty, A. S. (2022). Phylogenetic comparative analysis: Chemical and biological features of caseins (alpha-S-1, alpha-S-2, beta- and kappa-) in domestic dairy animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.952319>
15. He, S., Long, C., Li, L., Yan, Y., Li, J., Xiong, M., Zhao, J., Feng, Z., Li, Y., Dong, Y., Li, X., & Chen, H. (2023). Development of a novel polyclonal antibody against bovine α S1-casein IgE epitopes for prediction of potential allergenicity of milk in foods. *Food and Agricultural Immunology*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/09540105.2023.2222932>
16. Zhao, S., Pan, F., Cai, S., Yi, J., Zhou, L., & Liu, Z. (2023). Secrets behind Protein Sequences: Unveiling the Potential Reasons for Varying Allergenicity Caused by Caseins from Cows,

- Goats, Camels, and Mares Based on Bioinformatics Analyses. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2481. <https://doi.org/10.3390/ijms24032481>
17. Virtanen, T. (2022). Inhalant Mammal-Derived Lipocalin Allergens and the Innate Immunity. *Frontiers in Allergy*, 2. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.824736>
 18. Min, J., Foo, A. C. Y., Gabel, S. A., Perera, L., DeRose, E. F., Pomés, A., Pedersen, L. C., & Mueller, G. A. (2023). Structural and ligand binding analysis of the pet allergens Can f 1 and Fel d 7. *Frontiers in Allergy*, 4. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1133412>
 19. Legros, J., Jan, S., Bonnassie, S., Gautier, M., Croguennec, T., Pezennec, S., Cochet, M.-F., Nau, F., Andrews, S. C., & Baron, F. (2021). The Role of Ovotransferrin in Egg-White Antimicrobial Activity: A Review. *Foods*, 10(4), 823. <https://doi.org/10.3390/foods10040823>
 20. Ouyang, X., Reihill, J. A., Douglas, L. E. J., & Martin, S. L. (2024). Airborne indoor allergen serine proteases and their contribution to sensitisation and activation of innate immunity in allergic airway disease. *European Respiratory Review*, 33(172), 230126. <https://doi.org/10.1183/16000617.0126-2023>
 21. Vasconcellos, B. M., Guimarães Ribeiro, V., Campos, N. d. N., da Silva Romão Mota, L. G., & Moreira, M. F. (2024). A comprehensive review of arginine kinase proteins: What we need to know? *Biochemistry and Biophysics Reports*, 40, 101837. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101837>
 22. Renaudineau, Y. (2023). Immunopathology and Types of Hypersensitivity Reactions. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 18(5), 120–122.
 23. Basu, S., & Banik, B. K. (2018). Hypersensitivity: An Overview. *Immunology: Current Research*, 2(1).
 24. Salinas, J. (2012). IMMUNE MEDIATED DAMAGE. *Med. Clin. Condes*, 4, 458–463.

25. Han, J., Pan, C., Tang, X., Li, Q., Zhu, Y., Zhang, Y., & Liang, A. (2022). Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016730>
26. Prud'homme, G. J. (2020). Immune-Mediated Tissue Injury (Hypersensitivity Reactions). *McGill Journal of Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.26443/mjm.v1i1.754>
27. Saavedra Torres, J. S., & Mohammed, R. H. (2025). Type II Hypersensitivity Reaction. Stat Pearls Publishing.
28. Copaescu, A., Gibson, A., Li, Y., Trubiano, J. A., & Phillips, E. J. (2021). An Updated Review of the Diagnostic Methods in Delayed Drug Hypersensitivity. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.573573>
29. Walter, G., & Kalicinsky, C. (2020). Adult-onset IgE-mediated food allergy at a Winnipeg allergy clinic: a case series. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00483-5>
30. Carnazza, M., Werner, R., Tiwari, R. K., Geliebter, J., Li, X.-M., & Yang, N. (2025). The Etiology of IgE-Mediated Food Allergy: Potential Therapeutics and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1563. <https://doi.org/10.3390/ijms26041563>
31. Vitte, J., Vibhushan, S., Bratti, M., Montero-Hernández, J. E., & Blank, U. (2022). Allergy, Anaphylaxis and Non-Allergic Hypersensitivity: IgE, Mast Cells and Beyond. *Medical Principles and Practice*. <https://doi.org/10.1159/000527481>
32. Wasserman, S., Bégin, P., & Watson, W. (2018). IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0284-3>
33. El Ansari, Y., Kanagaratham, C., & Oettgen, H. (2020). Mast Cells as Regulators of Adaptive Immune Responses in Food Allergy. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*, 93, 711–718.

34. Maeda, K., Caldez, M. J., & Akira, S. (2019). Innate immunity in allergy. *Allergy*, 74(9), 1660–1674. <https://doi.org/10.1111/all.13788>
35. Salazar, F., & Ghaemmaghami, A. M. (2013). Allergen Recognition by Innate Immune Cells: Critical Role of Dendritic and Epithelial Cells. *Frontiers in Immunology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00356>
36. von Gunten, S., Cortinas-Elizondo, F., Kollarik, M., Beisswenger, C., & Lepper, P. M. (2013). Mechanisms and potential therapeutic targets in allergic inflammation: recent insights. *Allergy*, 68(12), 1487–1498. <https://doi.org/10.1111/all.12312>
37. Saggini, A., Maccauro, G., Tripodi, D., De Lutiis, M. A., Conti, F., Felaco, P., Fulcheri, M., Galzio, R., Caraffa, A., Antinolfi, P., Felaco, M., Pandolfi, F., Sabatino, G., Neri, G., & Shaik-Dasthagirisahab, Y. B. (2011). Allergic Inflammation: Role of Cytokines with Special Emphasis on IL-4. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24(2), 305–311. <https://doi.org/10.1177/039463201102400204>
38. Jamali, M. C., Mohamed, A. H., Jamal, A., Kamal, M. A., Al Abdulmonem, W., Saeed, B. A., Mansuri, N., Ahmad, F., Mudhafar, M., Shafie, A., & Hattiwale, H. M. (2025). Biological mechanisms and therapeutic prospects of interleukin-33 in pathogenesis and treatment of allergic disease. *Journal of Inflammation*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12950-025-00438-w>
39. Kanagaratham, C., El Ansari, Y. S., Lewis, O. L., & Oettgen, H. C. (2020). IgE and IgG Antibodies as Regulators of Mast Cell and Basophil Functions in Food Allergy. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603050>
40. Engeroff, P., & Vogel, M. (2020). The role of CD23 in the regulation of allergic responses. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.14724>
41. Suber, J., & Iweala, O. (2020). Strategies for Mast Cell Inhibition in Food Allergy. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*, 93, 719–731.
42. Kraneveld, A. D., Sagar, S., Garssen, J., & Folkerts, G. (2012). The two faces of mast cells in food allergy and allergic asthma: The possible concept of Yin Yang. *Biochimica et Biophysica*

- Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1822(1), 93–99.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.06.013>
43. Oettgen, H. C. (2022). Mast cells in food allergy: Inducing immediate reactions and shaping long-term immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.003>
44. Siracusa, M. C., Kim, B. S., Spergel, J. M., & Artis, D. (2013). Basophils and allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(4), 789–801.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.046>
45. Ramirez, G. A., Yacoub, M.-R., Ripa, M., Mannina, D., Cariddi, A., Saporiti, N., Ciceri, F., Castagna, A., Colombo, G., & Dagna, L. (2018). Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *BioMed Research International*, 2018, 1–28.
<https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
46. Leung, J., Beukema, K. R., & Shen, A. H. (2015). Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 29(5), 709–720.
<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.09.012>
47. Kindt, T. J., Goldsby, R. A., & Osborne, B. A. (2007). *Inmunología de Kuby*. McGraw-Hill Interamericana.
48. San Mauro-Martín, I., Bodega-Villanueva, P., Romero-Caamaño, E., Micó-Moreno, V., & Garicano-Vilar, E. (2014). Asociación entre el momento de introducción de alimentos en el primer año de vida y la prevalencia de alergias alimentarias. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(3), 145. <https://doi.org/10.14306/renhyd.18.3.57>
49. De la Cruz, S. (2018). Alergias alimentarias: Importancia del control de alérgenos en alimentos. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, (1), 142–148.
<https://doi.org/10.12873/381rmartin>

50. Lokossou, G. A. G., Kouakanou, L., Schumacher, A., & Zenclussen, A. C. (2022). Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849012>
51. Sánchez, J., & Sánchez, A. (2019). Epidemiologic studies about food allergy and food sensitization in tropical countries. Results and limitations. *Allergologia et Immunopathologia*, 47(4), 401–408. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.11.001>
52. Gámez, C., Zafra, M. P., Boquete, M., Sanz, V., Mazzeo, C., Ibáñez, M. D., Sánchez-García, S., Sastre, J., & del Pozo, V. (2014). New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(9), 1915–1925. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400122>
53. Aggarwal P, Senthilkumaran S. (2025). Dust Mite Allergy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560718>
54. Wai, C. Y. Y., Leung, N. Y. H., Leung, A. S. Y., Wong, G. W. K., & Leung, T. F. (2021). Seafood Allergy in Asia: Geographical Specificity and Beyond. *Frontiers in Allergy*, 2. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.676903>
55. Cabrera-Chávez, F., Rodríguez-Bellegarrigue, C., Figueroa-Salcido, O., Lopez-Gallardo, J., Arámburo-Gálvez, J., Vergara-Jiménez, M., Castro-Acosta, M., Sotelo-Cruz, N., Gracia-Valenzuela, M., & Ontiveros, N. (2018). Food Allergy Prevalence in Salvadoran Schoolchildren Estimated by Parent-Report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2446. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112446>
56. Gonzáles-González, V. A., Díaz, A. M., Fernández, K., & Rivera, M. F. (2018). Prevalence of food allergens sensitization and food allergies in a group of allergic Honduran children. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0245-x>
57. Ramírez-Sánchez, J. O., Salas-Díaz, D. A., Borges, L., & Bouchard, M. (2014). Perfil de sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios en pacientes del Instituto de Inmunología Clínica del Estado Mérida-Venezuela. *Avances en Biomedicina*, 3(3), 129–135.

58. Morillo-Argudo, D. A., Andrade Tenesaca, D. S., Rodas-Espinoza, C. R., Perkin, M. R., Gebreegziabher, T. L., Zuñiga, G. A., Andrade Muñoz, D. D., Ramírez, P. L., García García, A. A., & Ochoa-Avilés, A. M. (2020). Food allergy, airborne allergies, and allergic sensitisation among adolescents living in two disparate socioeconomic regions in Ecuador: A cross-sectional study. *World Allergy Organization Journal*, 13(11), 100478. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100478>
59. Feuerhake, T., Aguilera-Insunza, R., Morales, P. S., Talesnik, E., Linn, K., Thone, N., & Borzutzky, A. (2018). Caracterización clínica de pacientes chilenos con alergia alimentaria mediada por IgE. *Revista chilena de pediatría*, (ahead), 0. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062018005000403>
60. Azurín Icaza, J. A., Galvez Lemoine, H. G., Runzer Colmenares, F. M., & Santa Cruz De Lama, F. (2021). Alimentos que causan alergias alimentarias en pacientes de 6 meses a 18 años del Hospital nacional docente madre-niño San Bartolome en Lima-Perú. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 41(3). <https://doi.org/10.12873/413azurin>
61. González-Díaz, S. N., Arias-Cruz, A., Domínguez- Sansores, L. A., Galindo-Rodríguez, G., Leal-Villarreal, L., Canseco-Villarreal, J. I., Mejía-Salas, K. Y., Calva-Mariño, M., & Gallego-Corella, C. I. (2013). Sensibilización a alérgenos alimentarios en pacientes del Servicio de Alergia del Hospital Universitario de la UANL, Monterrey. *Medicina Universitaria*, 15(59), 59–63.
62. Jutel, M., Agache, I., Zemelka-Wiacek, M., Akdis, M., Chivato, T., del Giacco, S., Gajdanowicz, P., Gracia, I. E., Klimek, L., Lauerma, A., Ollert, M., O'Mahony, L., Schwarze, J., Shamji, M. H., Skypala, I., Palomares, O., Pfaar, O., Torres, M. J., Bernstein, J. A., ... Akdis, C. A. (2023). Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.15889>
63. Sutanto, H. (2024). Mechanobiology of Type 1 Hypersensitivity: Elucidating the Impacts of Mechanical Forces in Allergic Reactions. *Mechanobiology in Medicine*, 100041. <https://doi.org/10.1016/j.mbm.2024.100041>

64. Nakano, N., & Kitaura, J. (2022). Mucosal Mast Cells as Key Effector Cells in Food Allergies. *Cells*, 11(3), 329. <https://doi.org/10.3390/cells11030329>
65. Michelet, M., Balbino, B., Guilleminault, L., & Reber, L. L. (2021). IgE in the pathophysiology and therapy of food allergy. *European Journal of Immunology*, 51(3), 531–543. <https://doi.org/10.1002/eji.202048833>
66. Shreffler, W. G. (2020). Pathophysiology of immunoglobulin E-mediated food allergy. *Journal of Food Allergy*, 2(1), 7–10. <https://doi.org/10.2500/jfa.2020.2.200024>
67. Tedner, S. G., Asarnoj, A., Thulin, H., Westman, M., Konradsen, J. R., & Nilsson, C. (2021). Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults—A review. *Journal of Internal Medicine*, 291(3), 283–302. <https://doi.org/10.1111/joim.13422>
68. Leung, A. S., Wai, C. Y., Leung, N. Y., Ngai, N. A., Chua, G. T., Ho, P. K., Lam, I. C., Cheng, J. W., Chan, O. M., Li, P. F., Au, A. W., Leung, C. H., Cheng, N. S., Tang, M. F., Fong, B. L., Duque, J. R., Wong, J. S., Luk, D. C., Ho, M. H., ... Leung, T. F. (2023). Real-world Sensitization and Tolerance Pattern to Seafood in Fish-Allergic Individuals. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.038>
69. Giannetti, A., Pession, A., Bettini, I., Ricci, G., Gianni, G., & Caffarelli, C. (2023). IgE Mediated Shellfish Allergy in Children—A Review. *Nutrients*, 15(14), 3112. <https://doi.org/10.3390/nu15143112>
70. Nunes, I. V., Andrade, C. M., Guerra, P. V., Khouri, M. I., Galantini, M. P. L., da Silva, R. A. A., Faquim-Mauro, E. L., Farias, L. P., Rebouças, J. d. S., Faria, A. M. C., & Brodskyn, C. I. (2023). A new experimental model to study shrimp allergy. *Immunology Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.06.007>
71. Santos, A. F., Riggioni, C., Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M., Alvarez-Perea, A., Alvaro-Lozano, M., Ballmer-Weber, B., Barni, S., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., Brough, H. A., Buyuktiryaki, B., Chu, D., Del Giacco, S., Dunn-Galvin, A., Eberlein, B., Ebisawa, M., Eigenmann, P., ... Skypala, I. (2023). EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.15902>

72. Lie, A., Wärnberg Gerdin, S., Skrindo, I., Rehbinder, E. M., Jonassen, C. M., LeBlanc, M., Staff, A. C., Söderhäll, C., Vettukattil, R., Ådalen, S., Aaneland, H., Lødrup Carlsen, K. C., Skjerven, H. O., & Nordlund, B. (2022). Evaluation of Skin Prick Test Reading Time at 10 versus 15 min in Young Infants. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1–11. <https://doi.org/10.1159/000522526>
73. Bartha, I., Almulhem, N., & Santos, A. F. (2023). Feast for Thought: A Comprehensive Review of Food Allergy 2021-2023. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.918>
74. Ansotegui, I. J., Melioli, G., Canonica, G. W., Caraballo, L., Villa, E., Ebisawa, M., Passalacqua, G., Savi, E., Ebo, D., Gómez, R. M., Luengo Sánchez, O., Oppenheimer, J. J., Jensen-Jarolim, E., Fischer, D. A., Haahtela, T., Antila, M., Bousquet, J. J., Cardona, V., Chiang, W. C., ... Zuberbier, T. (2020). IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal*, 13(2), 100080. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>
75. Lieberman, J., Muraro, A., & Blaiss, M. (2024). How to diagnose IgE-mediated food allergy. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*, Artículo edpract-2023-325938. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325938>
76. Bergmann, M. M., & Santos, A. F. (2024). Basophil activation test in the food allergy clinic: its current use and future applications. *Expert Review of Clinical Immunology*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2024.2336568>
77. Alpan, O., Wasserman, R. L., Kim, T., Darter, A., Shah, A., Jones, D., McNeil, D., Li, H., Ispas, L., Rathkopf, M., Perez, E., Siri, D., O'Connor, M., Plassmeyer, M., Romito, K., Pettibone, C., O'Reilly, S., Sønder, S. U., & Marti, G. (2023). Towards an FDA-cleared basophil activation test. *Frontiers in Allergy*, 3. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1009437>
78. Riggioni, C., Ricci, C., Moya, B., Wong, D., van Goor, E., Bartha, I., Buyuktiryaki, B., Giovannini, M., Jayasinghe, S., Jaumdally, H., Marques-Mejias, A., Piletta-Zanin, A., Berbenyuk, A., Andreeva, M., Levina, D., Iakovleva, E., Roberts, G., Chu, D., Peters, R.,

- Santos, A. F. (2023). Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.15939>
79. Boyd, H., & Santos, A. F. (2024). Novel Diagnostics in Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.1071>
80. Valero, A., Ibanez-Echevarria, E., Vidal, C., Raducan, I., Castello Carrascosa, J., & Sanchez-Lopez, J. (2022). Efficacy of subcutaneous house dust mite immunotherapy in patients with moderate to severe allergic rhinitis. *Immunotherapy*, 14(9), 683–694.
81. Su, B. B., Blackmon, W., Xu, C., Holt, C., Boateng, N., Wang, D., Szafron, V., Anagnostou, A., Anvari, S., & Davis, C. M. (2024). Diagnosis and management of shrimp allergy. *Frontiers in Allergy*, 5. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1456999>
82. Hernández-Moreno, K. E., Muñoz, M., Calvo, V., Diez-Zuluaga, L. S., & Sánchez, J. (2019). Relación entre la sensibilización a camarón y ácaros. Exploración de la reactividad cruzada por tropomiosina. *Revista Alergia México*, 66(2), 205. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i2.402>
83. Sharma, E., & Vitte, J. (2024). A systematic review of allergen cross-reactivity: translating basic concepts into clinical relevance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, 100230. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100230>
84. Rosenfield, L., Tsoulis, M. W., Milio, K., Schnittke, M., & Kim, H. (2017). High rate of house dust mite sensitization in a shrimp allergic southern Ontario population. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0177-x>
85. Yang, A. C., Arruda, L. K., Santos, A. B. R., Barbosa, M. C. R., Chapman, M. D., Galvão, C. E. S., Kalil, J., & Morato-Castro, F. F. (2010). Measurement of IgE antibodies to shrimp tropomyosin is superior to skin prick testing with commercial extract and measurement of IgE to shrimp for predicting clinically relevant allergic reactions after shrimp ingestion. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(4), 872–878. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.043>
86. Miller, J. D. (2018). The Role of Dust Mites in Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(3), 312–329. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8693-0>

87. Thalayasingam, M., Gerez, I. F. A., Yap, G. C., Llanora, G. V., Chia, I. P., Chua, L., Lee, C. J. A. O., Ta, L. D. H., Cheng, Y. K., Thong, B. Y. H., Tang, C. Y., Van Bever, H. P. S., Shek, L. P., Curotto de Lafaille, M. A., & Lee, B. W. (2015). Clinical and immunochemical profiles of food challenge proven or anaphylactic shrimp allergy in tropical Singapore. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(3), 687–697. <https://doi.org/10.1111/cea.12416>
88. Hollstein, M. M., Schuppe, M. C., Hahn, K. K., Dasari, P., Forkel, S., Beutner, C., & Buhl, T. (2025). Tropomyosin-based cross-reactivity and asymptomatic shellfish sensitization in patients with perennial allergy. *Frontiers in Allergy*.
89. Shen, C.-Y., Tsai, J.-J., & Liao, E.-C. (2019). Cross-reactivity of sIgE to mite and shrimp induced allergies in different age groups and clinical profiles of shrimp sIgE in vegetarians. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49068-2>
90. Fernández, J., Reshef, A., Patton, L., Ayuso, R., Reese, G., & Lehrer, S. B. (2003). Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clinical & Experimental Allergy*, 33(7), 956–961. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01722.x>