



Capítulo 3



Alergia respiratoria

Respiratory allergy

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

RESUMEN

Este capítulo detalla la relevancia clínica de los diferentes alergenos en escenarios clínicos de alergia respiratoria, siendo los diagnósticos de rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica donde en mayor medida se ha establecido cuáles son los perfiles de sensibilización molecular pudiendo endo y fenotipificar a los pacientes con alergia respiratoria, así como establecer patrones moleculares con impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

INTRODUCCIÓN

Durante el abordaje del paciente con alergia respiratoria, la determinación del perfil de sensibilización es imprescindible. Las pruebas cutáneas siguen siendo la prueba que más se utiliza en México para demostrar la sensibilización alérgica (positiva o negativa) para alergenos respiratorios. En la presente guía reconocemos que la primera fase del abordaje del paciente es y seguirá siendo la clínica (interrogatorio y exploración física), como segunda fase, la demostración del perfil de sensibilización alérgica frente al extracto alergénico y como tercera fase el **abordaje molecular**, por lo que proponemos que **complemente el diagnóstico**, ya que arroja información adicional a la prueba cutánea como la cuantificación de la IgE específica, reconocimiento de alergenos especie-específica, reconocimiento de panalergenos, orientación hacia la selección de intervenciones terapéuticas. La inmunoterapia con alergeno (ITA) representa una estrategia terapéutica y curativa en el escenario de alergia respiratoria. La orientación basada en moléculas representa una estrategia que ha demostrado ser costo-eficiente, mejorar la calidad de vida de los pacientes y ofrecer componentes de la ITA acordes al perfil de sensibilización.¹

* Autor corresponsal.

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



1. ALERGIA RESPIRATORIA: ALERGENOS INTRADOMICILIARIOS

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

1.1. Fuente alergénica: ácaros

Descripción general

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

Alergenos

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

Alergenicidad

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

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

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

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

Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) (r: recombinante n: natural)	UniProt
Blo t 5	 <i>Blomia tropicalis</i> (ácaro de almacenamiento)	Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida (proteína de unión a lípidos)	Alergia respiratoria Alergeno mayor	(r) ISAC ALEX	O96870
Blo t 10		Tropomiosina	Proteína de contracción muscular Presente en cutícula estriada en piel del ácaro	Panalergeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimentos Panalergeno presente en alimentos. Termoestable, parcialmente resistentes a la digestión	ALEX	A7XZI4
Blo t 21		Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida, homología con grupo 21 (probable unión hidrofóbica)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante	ALEX	A7IZE9
Der f 1	 <i>Dermatophagoides fariniae</i> (ácaro de polvo casero)	Proteasa de cisteína similar a papaina	Activa a otros alergenos (serina proteasas)	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria	ALEX (r) ISAC	Q58A71
		Alergeno del ácaro grupo 1	Presente en partícula fecal donde mantiene alergenidad Glicoproteína termolábil	Marcador de riesgo y progresión de asma. Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro Mayor especificidad que solicitar IgE al extracto alergénico Inmunoterapia con alergeno eficaz		
Der f 2		Alergeno del ácaro grupo 2	Molécula adaptadora para la unión de lípidos a receptor de reconocimiento de patógenos TLR4	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Termoestable, presente en partícula fecal Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro	(r) ISAC ALEX	Q00855
Der p 1	 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (ácaro de polvo casero)	Proteasa de cisteína similar a papaina	Activa a otros alergenos (serina proteasas)	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	A7UNT6
		Alergeno del ácaro grupo 1	Presente en partícula fecal, donde mantiene alergenidad Grupo 1 ácaros	Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro 80-100% pacientes Alergenicidad alta Glicoproteína termolábil Inmunoterapia con alergeno eficaz		
Der p 2		Alergeno del ácaro grupo 2	Molécula adaptadora para la unión de lípidos a receptor de reconocimiento de patógenos TLR4	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro Termoestable Presente en partícula fecal	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	A6XEP9
Der p 5	 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (ácaro de polvo casero)	Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida, homología con grupo 21 (probable unión hidrofóbica)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante	ALEX	P14004
Der p 7		Alergeno del ácaro grupo 7	Probable unión a lípidos (LPS)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante Presente sólo en artrópodos, activa respuesta inmune innata	ALEX	A0A-088SAS4
Der p 10		Tropomiosina	Proteína de contracción muscular Presente en cutícula estriada en piel del ácaro	Panalergeno Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimentos Panalergeno presente en alimentos. Termoestable, parcialmente resistentes a la digestión	(r) ImmunoCAP, (r) ISAC	O18416
Der p 11		Cadena pesada de miosina Paramiosina	Presente en cutícula estriada en piel del ácaro Alto peso molecular	Relevancia clínica y alergenidad en dermatitis atópica Alergeno menor en alergia respiratoria	ALEX	Q6Y2F9
Der p 20		ATP:fosfotransferasa de amidas	Arginina cinasa	Alergeno menor Relevancia en dermatitis atópica	ALEX	B2ZSY4
Der p 21		Alergeno del ácaro grupo 5/21	Desconocida, homología con grupo 21 (probable unión hidrofóbica)	Alergia respiratoria Alergenicidad intermedia Alergenicidad clínicamente relevante	ALEX	-
Der p 23		Quitinasa 3 proteína similar a la peritrofina	Formación de bolo fecal, muy bajo peso molecular, presente en membrana o matriz peritrófica	Alergia respiratoria Alergenicidad alta Alergenicidad clínicamente relevante No se conoce su concentración en extracto para prueba cutánea o extractos para inmunoterapia con alergeno Factor de riesgo para desarrollo de asma si el paciente presenta sensibilización a los 5 años de edad Molécula iniciadora en dispersión molecular al ácaro	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	L7N6F8
Gly d 2	 <i>Glycophagus domesticus</i> (ácaro de almacenamiento)	Alergeno del ácaro grupo 2	Molécula adaptadora para la unión de lípidos a receptor de reconocimiento de patógenos TLR4	Alergeno mayor Alergia respiratoria Presente en polvo, comida almacenada, pero sobre todo en muebles Afecta granjeros y ganaderos Ha sido demostrado su perfil de sensibilización en pacientes pediátricos mexicanos con alergia respiratoria	ALEX	Q9U5P7

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

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

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

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

Reactividad cruzada

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

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

Puntos clínicos clave



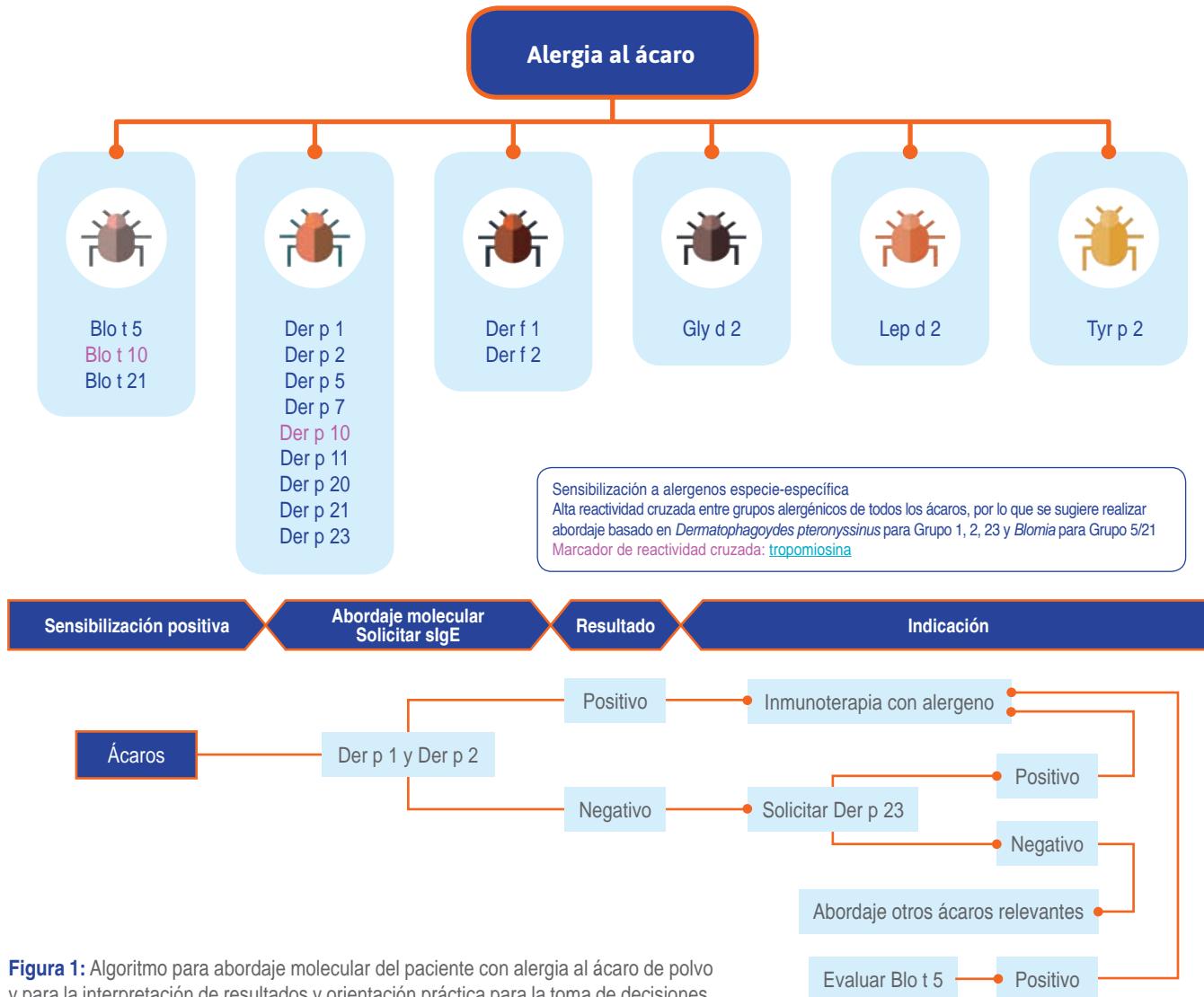


Figura 1: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al ácaro de polvo y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

1.2. Fuente alergénica: cucaracha

Descripción general

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

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

Alergenos

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

Alergenicidad

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

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

Tabla 2: Descripción de alergenos derivados de la cucaracha.

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

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

Reactividad cruzada

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

Puntos clínicos clave



1. La alergia a las cucarachas debe investigarse en todos los pacientes con alergia respiratoria. Se realiza el diagnóstico mediante pruebas cutáneas y/o medición de IgE específica para cucaracha usando extractos crudos.¹⁵
2. En los pacientes con sensibilización positiva a cucaracha, se recomienda descartar primero sensibilización a los ácaros de polvo, en caso positivo abordar según recomendaciones de alergia al ácaro, sólo en caso negativo abordar alergia a la cucaracha.
3. En caso de demostrarse sensibilización especie-específica y relevancia clínica, considerar ITA.
4. Debe considerarse la cosensibilización tanto a ácaros como cucaracha en caso de corroborarse.
5. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 2).

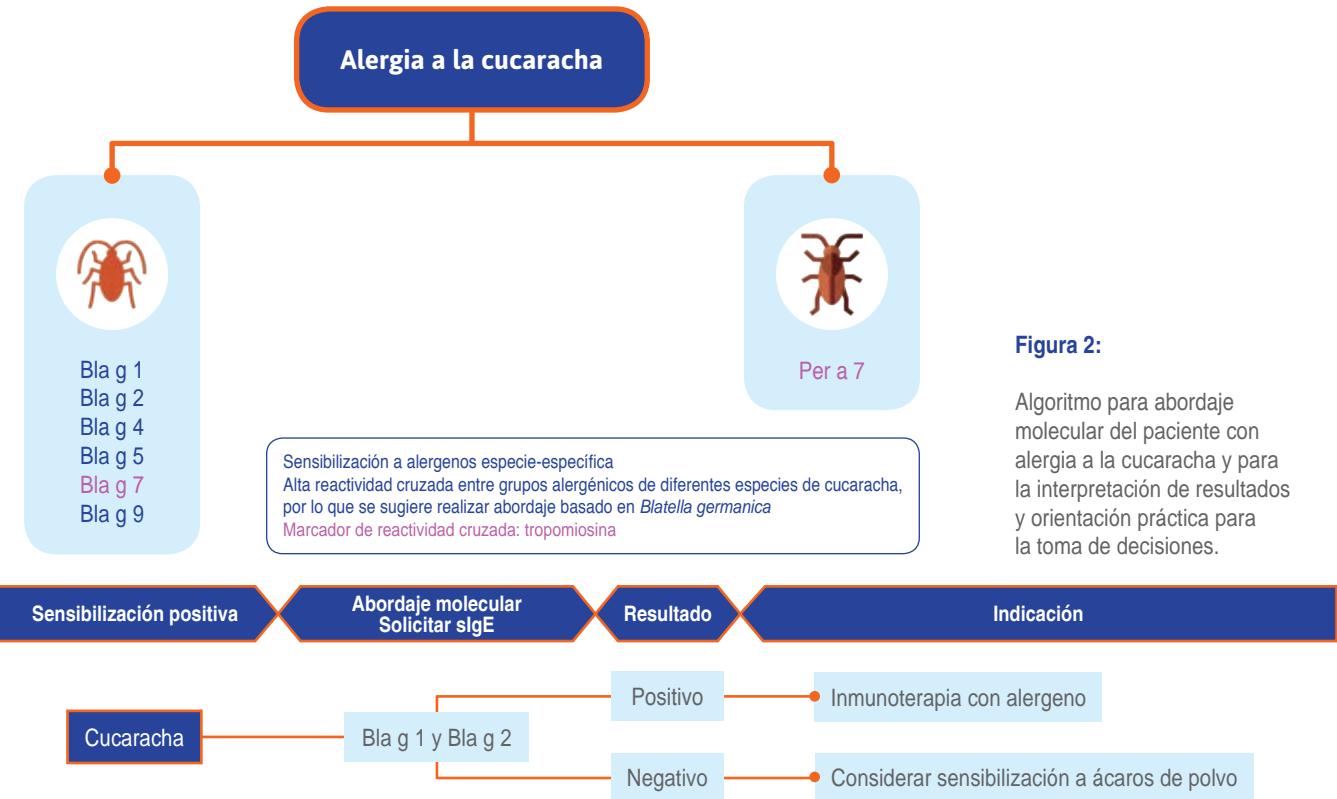


Figura 2:

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

1.3. Fuente alergénica: epitelios de animales

Descripción general

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

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

Alergenos

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

Alergenicidad

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

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

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Bos d 2	<i>Bos domesticus</i> (ganado vacuno)	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, sales biliares, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Más del 90% de los pacientes alérgicos muestran positividad Es secretado por las glándulas sudoríparas y posteriormente transportado a la piel, donde se encuentra exclusivamente Se relaciona con la aparición del asma ocupacional de los granjeros Responsable de reacción a la ingesta de galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-gal)	ALEX	Q28133
Can f 1		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Asociada con la gravedad y persistencia de los síntomas de asma en niños y adultos, y con rinitis persistente Se secreta por las glándulas sebáceas, se encuentra en pelo, caspa y saliva, no en piel	ALEX ImmunoCAP (r) ISAC	O18873
Can f 2		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Se encuentra en caspa y saliva Se asocia a altos niveles de inflamación bronquial	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	O18874
Can f 3		Seroalbúmina	Regula la presión osmótica coloidal de la sangre. Se une a agua, cationes, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina y fármacos	Alergeno menor Se asocia con rinitis moderada-grave y el diagnóstico de asma Se encuentra en la caspa, suero y saliva Indicador de reactividad cruzada	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P49822
Can f 4	<i>Canis familiaris</i> (epitelio de perro)	Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno menor Se encuentra en caspa y saliva	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	D7PBH4
Can f 5		Calicreina prostática (arginina esterasa)	Familia de quimiotripsinas confinadas a animales, enzimas empaquetadas en vesículas	Alergeno mayor Se asocia con rinitis moderada-grave persistente 70% de los paciente sensibilizados a epitelio de perro reconocen esta proteína Proteína prostática que se encuentra en la caspa y principalmente en la orina del perro macho. No reacción con hembras o perros machos castrados Debido a la reactividad cruzada que presenta con el antígeno prostático humano puede existir sensibilización al líquido seminal	(r) ImmunoCAP (r) ISAC	P49882
Can f 6		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Lo reconocen entre 38-61% de los pacientes	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	H2B3G5
Can f_Feld1		Uteroglobina (Fel d 1-like)	Proteína multifuncional que puede tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y se une a varios ligandos hidrófobos progesterona, retinol, bifénilos policlorados, fosfolípidos y prostaglandinas	Alergenicidad en investigación	ALEX	—
Cav p 1	<i>Cavia porcellus</i> (cuyo o guinea pig)	Lipocalina	Transportadora de moléculas pequeñas hidrófobas Contiene la enzima sintetasa de prostaglandina D	Alergenicidad en investigación	ALEX	P83507
Equ c 1	<i>Equus caballus</i> (epitelio de caballo)	Lipocalina	Transportadora de moléculas pequeñas hidrófobas Contiene la enzima sintetasa de prostaglandina D	Alergeno mayor, su positividad se ha descrito de 27-100% de los pacientes Se encuentra en saliva, pelaje y en pocas cantidades en orina	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q95182
Equ c 3		Albúmina sérica	Regula la presión osmótica del plasma Se une a moléculas de agua, cationes, ácidos grasos, hormonas, bilirrubinas y fármacos para su transporte	Aproximadamente 20% de los pacientes cuentan con IgE positiva	ALEX (n) ISAC	P35747
Equ c 4		Laterina	Glicoproteína sérica de unión a lípidos	Alergenicidad en investigación	ALEX	P82615
Fel d 1		Uteroglobina	Proteína multifuncional que puede tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y se une a varios ligandos hidrófobos progesterona, retinol, bifénilos policlorados, fosfolípidos y prostaglandinas	Alergeno mayor Inductor de asma, sobre todo en la población pediátrica Su producción primaria tiene lugar en las glándulas sebáceas, anales y salivales, y su concentración más alta se puede encontrar en el pelaje y la epidermis de un gato Se transporta con mucha facilidad por el aire, por lo que pueden existir concentraciones en lugares libres de gatos Se ha observado que niveles de este componente permanecen hasta 20 semanas después de la extracción del gato	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P30438
Fel d 2	<i>Felis domesticus</i> (epitelio de gato)	Seroalbúmina	Regula la presión osmótica coloidal de la sangre. Se une a agua, cationes, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina y fármacos. Principal transportador de zinc en plasma	Alergeno menor Asociado con rinitis moderada-grave y diagnóstico de asma Se encuentra en caspa, suero y orina Es responsable de la reactividad cruzada con carne cruda o medio cocida de cerdo conocida como síndrome cerdo-gato	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P49064
Fel d 4		Lipocalina	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno mayor Se asocia con la presencia de asma Se produce en la glándula salival submandibular del gato	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q5VFH6
Fel d 7		Lipocalina Proteína de la glándula lingual von Ebner's	Transportadoras de pequeñas moléculas hidrófobas como lípidos, bilinas, retinoides y hormonas esteroideas	Alergeno menor Se encuentra en saliva y pelo, también se ha aislado en la lengua del gato	ALEX (r) ImmunoCAP	E5D2Z5

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

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

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

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

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

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

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

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

Reactividad cruzada

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

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

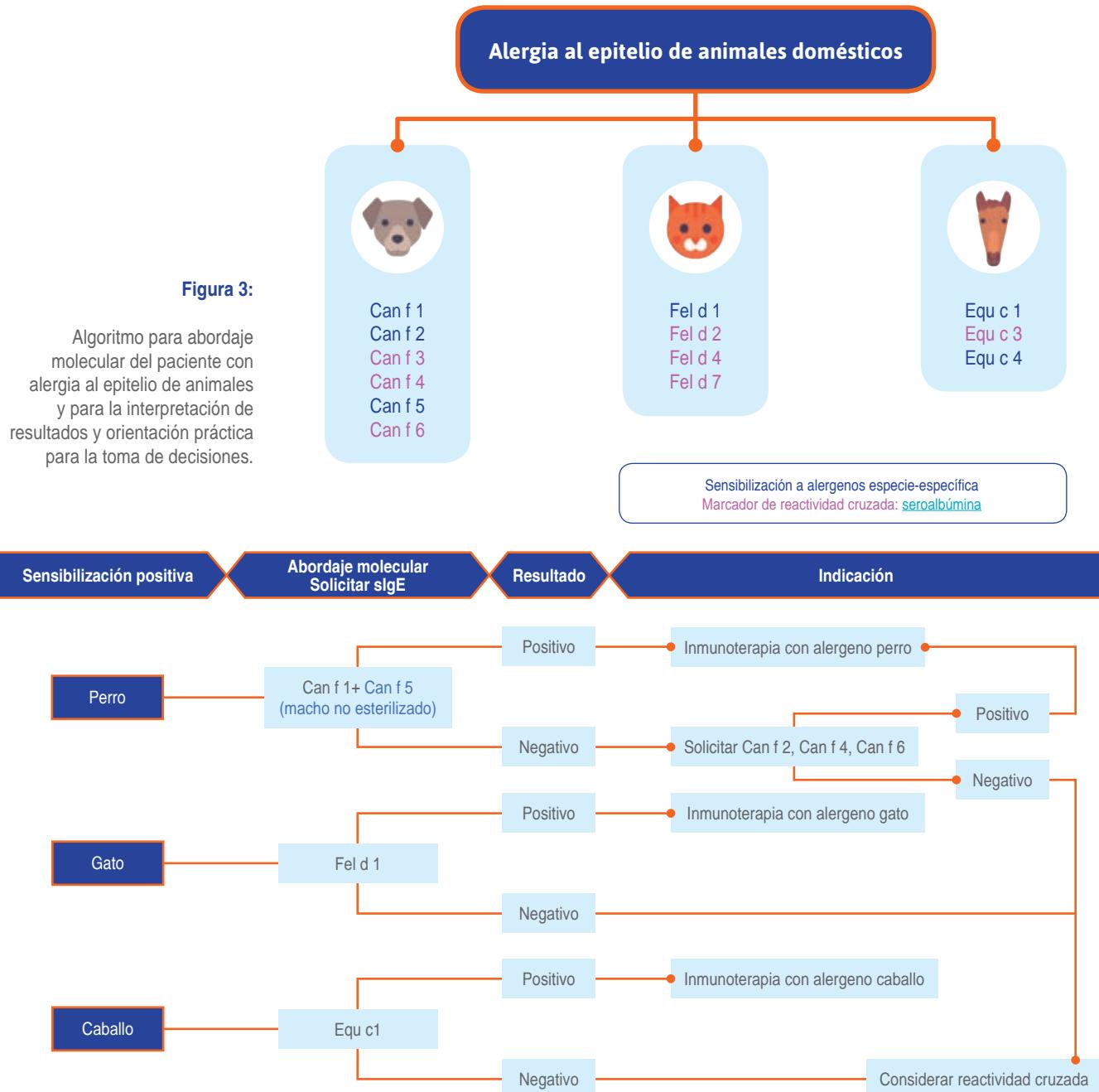
Alcances de la alergia molecular

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

Puntos clínicos clave



1. Debido a la alta reactividad cruzada, en los pacientes con alergia a animales domésticos es importante determinar alergenos especie-específicos para orientar la selección de alergenos de la ITA.
2. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (*Figura 3*).



1.4. Fuente alergénica: hongos

Descripción general

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

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

Alergenos

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

Alergenicidad

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

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

Tabla 4: Descripción de alergenos derivados del hongo.

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Alt a 1	<i>Alternaria alternata</i> (Alternaria)	Glicoproteína ácida	Desconocida	Alergeno mayor Marcador de sensibilización primaria por <i>Alternaria</i> Inmunoterapia específica ha demostrado eficacia con buen perfil de seguridad Alergeno ambiental común de vía aérea por inhalación de esporas suspendidas en el aire extramuros (principalmente) e intramuros Predomina en clima húmedo Asociado con asma, rinitis alérgica, "asma del panadero" y "síndrome Alternaria-espinaca"	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P79085, Q6Q128
Alt a 6		Enolasa	Metaoenzima que cataliza la reacción reversible de deshidratación del 2-D-fosfolícerato a fosfoenolpiruvato	Alergeno menor Marcador de sensibilización primaria para <i>Alternaria</i> Alergeno potencial de la vía aérea (inhalación de esporas) Su relevancia clínica y diagnóstica real no se ha establecido claramente	ALEX (r) ISAC	Q9HDT3
Asp f 1		Ribotoxina	90% de las proteínas ribosómicas son identificadas como alergenos en los hongos. Se encuentran en el citoplasma y presenta gran homología entre las diferentes especies de hongos	Alergeno mayor Principal marcador especie-específico de sensibilización primaria por <i>A. fumigatus</i> Asma y rinitis alérgica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q9P4F0 P67875
Asp f 2	<i>Aspergillus fumigatus</i> (Aspergillus)	Proteína de unión de fibrinógeno	Colabora con la actividad elastasa de <i>Aspergillus fumigatus</i> , que actúa como factor de virulencia, con actividad citotóxica	Alergeno mayor Principal marcador especie-específico de sensibilización primaria por <i>A. fumigatus</i> Aeroalergeno encontrado principalmente en el aire intramuros con alta humedad y con iluminación y ventilación reducidas. Asociado con sensibilización y respuesta inmune en aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). También asociado con asma (incluyendo asma grave), rinitis alérgica, inosinilitis alérgica crónica, "asma del panadero", colonización en fibrosis quística y dermatitis atópica	(r) ImmunoCAP	P79017
Asp f 3		Redoxina	Peroxidasa que reduce peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y hidroperóxidos utilizando cisteína	Alergeno mayor no especie-específico Marcador de sensibilización primaria por <i>Aspergillus</i> Aeroalergeno común de vía aérea, asociado con asma y rinitis alérgica. También asociado con dermatitis atópica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q43099
Asp f 4		No clasificada	Proteína peroxisomal	Alergeno mayor especie-específico para ABPA, alergeno menor para asma Marcador de sensibilización primaria por <i>Aspergillus fumigatus</i> Asociado con sensibilización y respuesta inmune en asma y ABPA	ALEX (r) ImmunoCAP	Q60024
Asp f 6		Fe/Mn superóxido-dismutasa	Proteína con acción antioxidante que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular	Alergeno mayor específico para ABPA Marcador de sensibilización primaria por <i>Aspergillus fumigatus</i> Asociado con sensibilización y respuesta inmune en ABPA. También asociado con asma y dermatitis atópica	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q92450
Asp o 21	<i>Aspergillus oryzae</i> (Aspergillus)	Alfa-amilasa	Hidrolasa que cataliza la hidrólisis de los enlaces 1,4 alfa-D glicosídicos en los polisacáridos	Alergenicidad en investigación	(n) ImmunoCAP	P10529
Cla h 8	<i>Cladosporium herbarum</i> (Cladosporium)	Manitol deshidrogenasa de cadena corta	Oxidorreductasa presente en el micelio de algunos hongos, encargada de producir fructosa-6-fosfato y NADPH a partir del manitol	Alergeno mayor Marcador de sensibilización primaria por <i>Cladosporium herbarum</i> Evidencia muy débil y no concluyente de beneficio con inmunoterapia, además de mal perfil de seguridad, por lo que actualmente no está recomendada <i>Cladosporium</i> es encontrado en el aire extramuros (principalmente) e intramuros y es un aeroalergeno potencial de vía aérea (sobre todo en clima frío) Asociado con asma, rinitis alérgica y, en raras ocasiones, con "asma ocupacional del panadero" Reportes recientes basados en diagnóstico molecular lo han asociado también con dermatitis atópica	ALEX (r) ISAC	P0C0Y5
Mala s 1	<i>Malassezia sympodialis</i>	No identificada	Desconocida	Relevancia en dermatitis atópica	ALEX	Q01940
Mala s 5	<i>Malassezia</i> (antes <i>Pityrosporum orbiculare/ovale</i>)	Redoxina	Peroxidasa que reduce peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y hidroperóxidos utilizando cisteína	Marcador de sensibilización primaria Alergeno por contacto (levadura), asociado con dermatitis atópica. También asociado con pityriasis versicolor y dermatitis seborreica	ALEX	Q93969
Mala s 6		Ciclofilina	Cataliza la isomerización peptidil-proli	Marcador de sensibilización primaria Alergeno por contacto (levadura), sensibilización se asocia con dermatitis atópica (presente en hasta 93% de los casos)	ALEX	Q93970
Mala s 11		Fe/Mn superóxido-dismutasa	Proteína con acción antioxidante que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular	Marcador de sensibilización primaria por alergeno por contacto En pacientes con dermatitis atópica, la sensibilización a este alergeno correlaciona con la gravedad de la enfermedad	ALEX	Q873M4

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

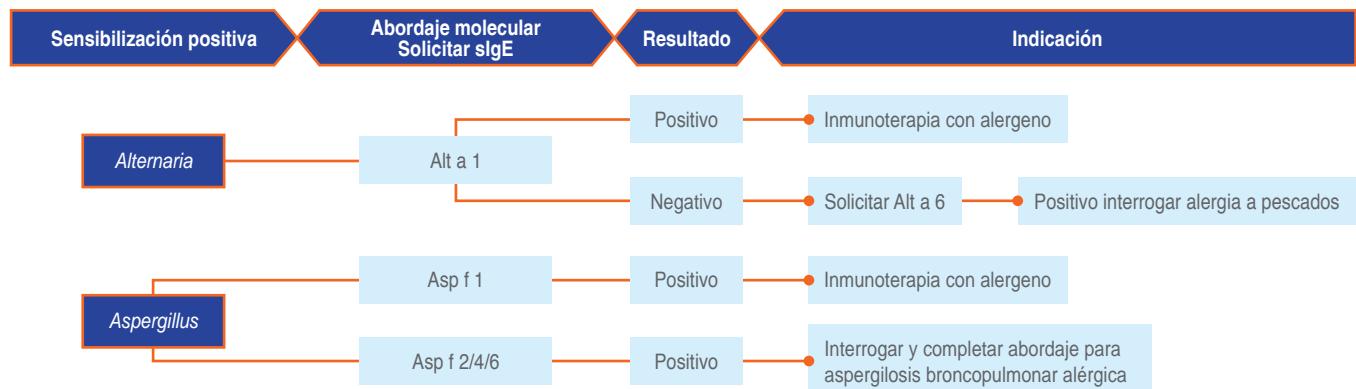
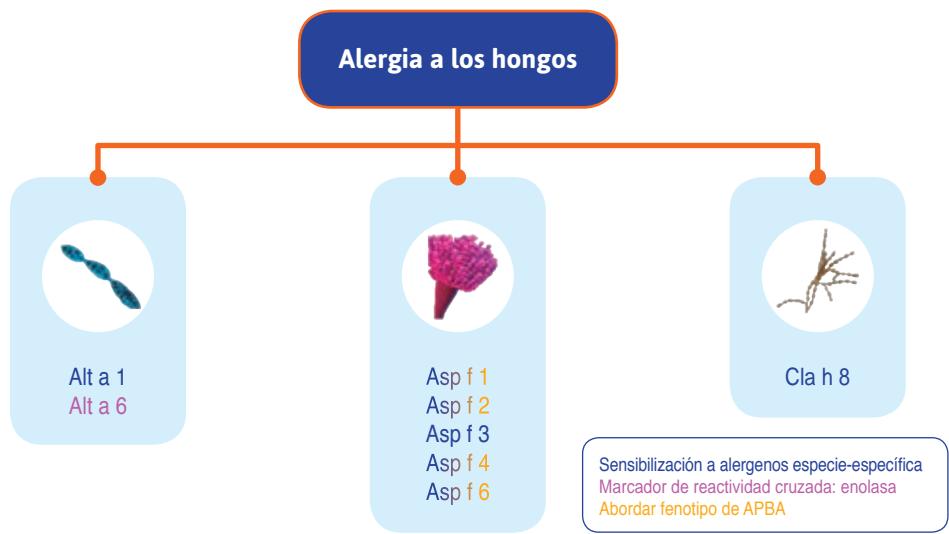
Puntos clínicos clave



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

Figura 4:

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



2. ALERGIA RESPIRATORIA: ALERGENOS EXTRADOMICILIARIOS

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

2.1. Fuente alergénica: árboles

Descripción general

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

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

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

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

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

Alergenos

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

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

Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Ain g 1	<i>Alnus glutinosa</i> (aliso)	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Proteína de defensa de la planta. Se expresan en altas concentraciones en tejidos de reproductivos: polen, semillas, frutos	Alergia respiratoria Alergeno mayor Sensibilización especie-específica	ALEX (r) ISAC	P38948
Ain g 4			Funcióenzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Síndrome de reactividad cruzada aeroalergeno-alimentos		
Bet v 1	<i>Betula verrucosa</i> (abedul)	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Proteína de defensa de la planta. Se expresan en altas concentraciones en tejidos de reproductivos: polen, semillas, frutos	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específica	ALEX (r) Euroimmun (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P15494
Bet v 2			Funcióenzimática como ribonucleasas Enzima de acoplamiento oxidativo involucrada en la biosíntesis de metabolitos secundarios	Síndrome de reactividad cruzada aeroalergenos-alimentos La inmunoterapia alergeno-específica con extracto de polen de abedul mejora consistentemente síntomas respiratorios, y de manera inconsistente síntomas de alergia oral Evidencia reciente de inmunoterapia sublingual con Bet v 1 recombinante		
Bet v 4		Profilina	Proteína citosólica. Función: unión a la actina monomérica (actina G) esencial para la polymerización de actina para el movimiento celular, citoquinesis y señalización	Alergeno menor Panalergeno	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC (r) Euroimmun	P25816
Bet v 6			Proteínas fijadoras de calcio Germinación del polen y crecimiento del tubo polínico	Alergeno menor Panalergeno		
Cry j 1	<i>Cryptomeria japonica</i> (cedro/ciprés japonés)	Pectato liasa	Respuesta al estrés Enzima que participa en la vía metabólica de las fitoalexinas isoflavonoides	Alergeno menor Panalergeno, reactividad cruzada aeroalergeno-alimento	(r) ImmunoCAP ALEX	Q39419 O65002
Cup a 1	<i>Cupressus arizonica</i> (cedro/ciprés de Arizona/ciprés blanco)	Pectato liasa	Funcióen en maceración y descomposición del tejido vegetal, inhibe el papel de la pectina uniendo oligosacáridos en la hendidura al momento del crecimiento del tubo polínico	Alergeno mayor, especie-específico Alergia respiratoria Indicación de ITA		
Fag s 1	<i>Fagus sylvatica</i> (haya europea)	Familia Bet v 1 PR-10 (proteína relacionada con patogénesis-10)	Proteína de defensa de la planta. Se expresan en altas concentraciones en tejidos de reproductivos: polen, semillas, frutos	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específica	ALEX (r) ImmunoCAP (n) ISAC	B7TWE6 Q9SCG9
Fra e 1	<i>Fraxinus excelsior</i> (fresno)	Proteínas similares a Ole e 1	Inhibidor de tripsina (participa en la germinación)	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específica Principal representante de la familia Oleaceae en zonas templadas Marcador de fresno para inmunoterapia		
Ole e 1	<i>Olea europaea</i> (olivo)	Familia Ole e 1	Inhibidor de tripsina (participa en la germinación)	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P19963
Ole e 7		Sin clasificar	Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Alergia respiratoria Marcador de riesgo para reacción adversa con inmunoterapia		
Ole e 9		Beta-1,3-glucanasa y dominio X8	Proteína de defensa (PR-2)	Alergia respiratoria IgE 10-50% Alergeno minoritario. Homología baja con otras glucanases (trigo, sauce)	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	Q94G86

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

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

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

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

Alergenicidad

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

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

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

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

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

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

Reactividad cruzada

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

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

Alcances de la alergia molecular

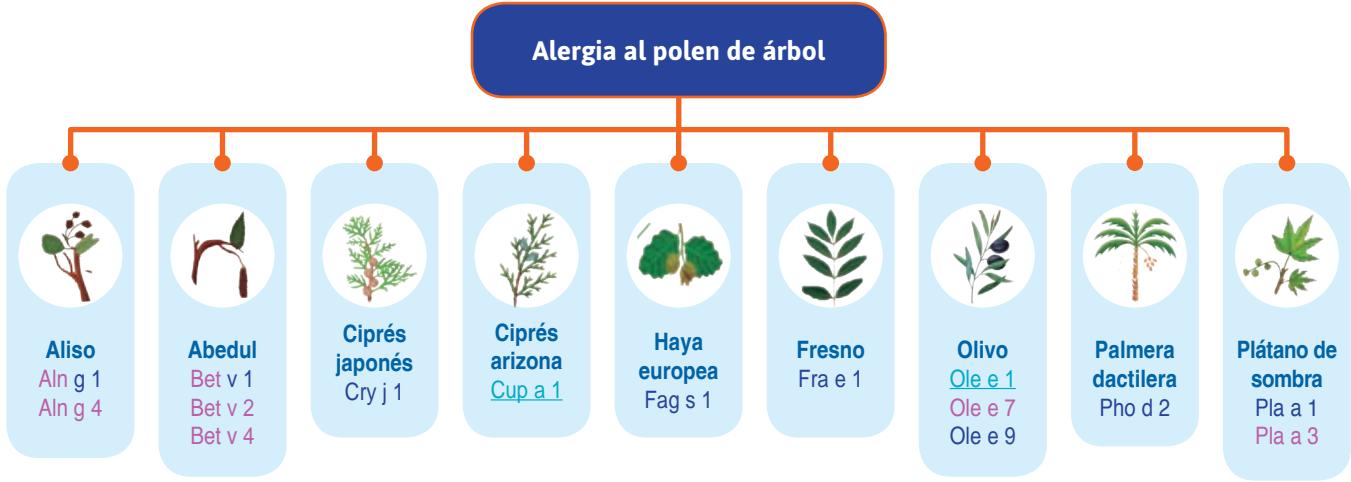
En modelos experimentales se ha demostrado la eficacia de la ITA basada en el alergeno Ole e 1.⁵⁰ Para Bet v 1 se llevaron a cabo estudios clínicos fase II y III.

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

Puntos clínicos clave



1. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (*Figura 5*).



Alergenos especie-específicos

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

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

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

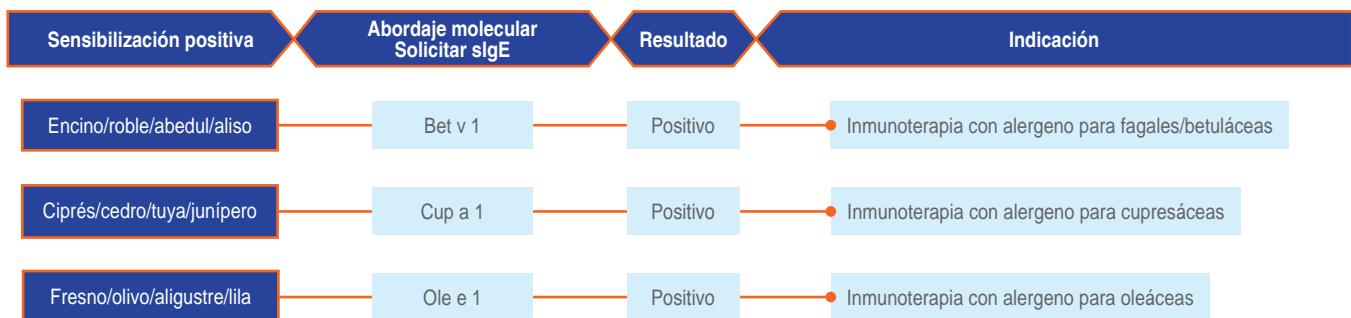


Figura 5: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al polen de árbol y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

2.2. Fuente alérgica: pastos

Descripción general

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

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

Alergenos

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

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

Alergenicidad

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

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

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

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

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

La introducción de la alergología molecular, medición de la reactividad de IgE a alergenos recombinantes con pureza y actividad biológica definidas, permite diagnosticar sensibilización genuina frente a reacción cruzada con alta especificidad y así identificar pacientes para inmunoterapia específica⁵⁷. Phl p 1 se considera un marcador de sensibilización genuina a gramíneas y recientemente también se propuso como “molécula iniciadora” para la alergia al polen del pasto Timothy (sensibilización a la subfamilia Pooideae). El segundo alergeno principal de las gramíneas, Phl p 5 proporciona resultados fiables de sensibilización genuina a la subfamilia Pooideae, además de Phl p 2 y Phl p 6. Cyn d 1 el principal alergeno del pasto Bermuda se considera como marcador de sensibilización genuina a la subfamilia Chloridoideae. La sensibilización primaria al pasto Bermuda está indicada cuando los niveles específicos de IgE a Cyn d 1 superan la unión de IgE a Phl p 1 y alta reactividad de IgE a Cyn d con Phl p 5 no detectable.⁵⁸

Reactividad cruzada

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

1. La mayor parte de los pacientes están sensibilizados a grupo 1/2 y/o 5/6.
2. Los extractos para ITA tienen mayoritariamente alergenos grupo 5/6.
3. El abordaje molecular puede realizarse basándose en *Phleum pratense*, pueden considerarse marcadores de sensibilización de las otras especies de pastos debido a la reactividad cruzada.
4. Se recomienda no realizar pruebas de sensibilización alérgica a alimentos (particularmente cereales, frutas y verduras) cuando no se presenta una clínica que se correlate, ya que se puede confundir la interpretación por falsa positividad debida a reactividad cruzada.
5. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (*Figura 6*).

Puntos clínicos clave



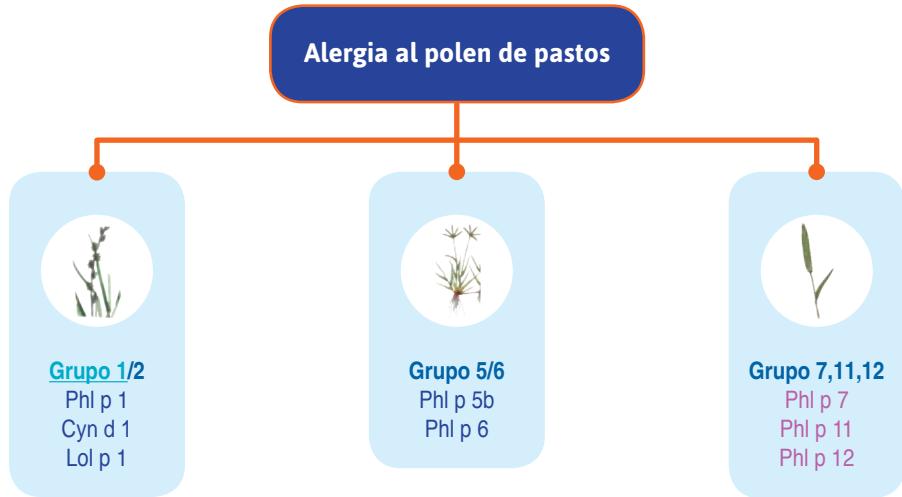
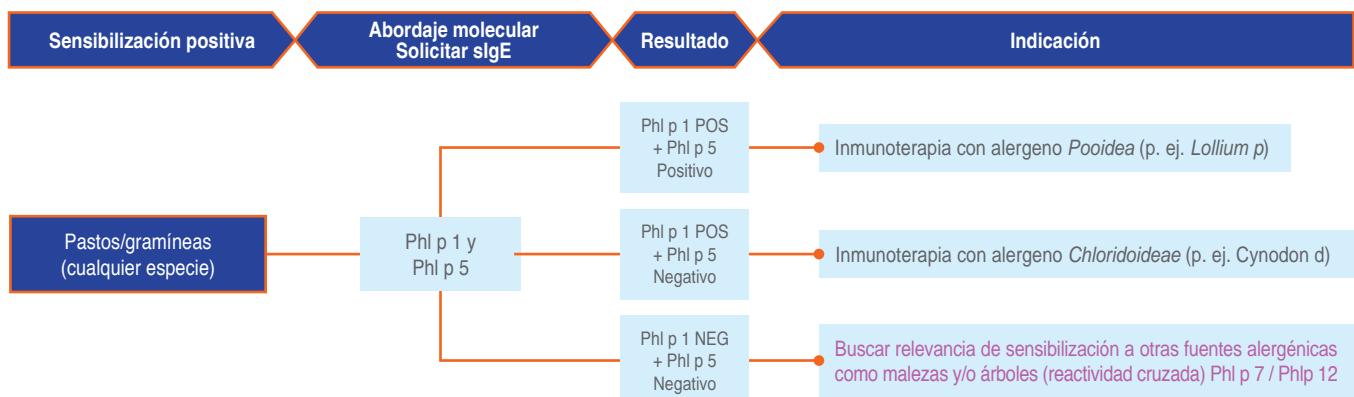


Figura 6:

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

Sensibilización a alergenos especie-específicos grupo 1/2 y grupo 5/6
Alta reactividad cruzada entre grupos alergénicos de todos los pastos, por lo que se sugiere realizar abordaje basado en *Phleum pratense*. Beta expansinas (grupo 1) y ribonucleasa (grupo 5)
Marcador de reactividad cruzada: síndrome de reactividad cruzada polen-alimentos con otras fuentes alergénicas que contengan otras profilina (Phl p 12), inhibidor de tripsina (Phl p 11)
En paciente poliensibilizado a árboles + pastos + malezas = descartar sensibilización a [polcalcinas](#) (Phl p 7, Aln g 4, Bet v 4, Art v 5)



2.3. Fuente alergénica: malezas

Descripción general

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

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

Componente molecular (abreviatura)	Género-especie (nombre común)	Familia proteínas	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Amb a 1	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> (ambrosia)	Pectato liasa	Enzimas involucradas en la maceración, descomposición y ablandamiento del tejido. Durante el desarrollo del polen, implicadas en la degradación de pectina para la formación del tubo polínico	Alergeno mayor Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P27759
Amb a 4		Defensinas	También denominadas γ -thioninas, las defensinas tienen un dominio C terminal que contiene residuos de hidroxiprolina que son modificados por O-glicanos que participan en la unión de la IgE	Alergeno mayor Indicación de ITA	ALEX	D4IHC0
Art v 1	<i>Artemisia vulgaris</i> (artemisa)	Defensinas	Sensibilizador primario/alergeno principal Bueno	Alergeno mayor Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	Q84ZX5
Art v 3		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Marcador de reactividad cruzada con alimentos que contengan nsLTP	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P0C088
Can s 3	<i>Cannabis sativa</i> (cáñamo, marihuana)	nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Aún en investigación	ALEX	W0UOV5
Che a 1		Familia Ole e 1	Familia Ole e 1	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (r) ISAC	Q8LGR0
Mer a 1		Profilina	Proteína de unión a actina	Es hasta ahora el único alergeno identificado del mercurial y, debido a la amplia reactividad cruzada de IgE con otras profilinas, no debe considerarse un alergeno único para esta fuente Panalergeno Reactividad cruzada con múltiples árboles y pastos	ALEX (r) ISAC	O49894
Par j 2		nsLTP	Superfamilia de las prolaminas Proteína de transferencia de lípidos Relacionada a patogénesis-(PR-14)	Indicación para inmunoterapia/marcador de LTP. Marcador altamente específico para la sensibilización parietaria	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P55958
Pla I 1		Familia Ole e 1	Familia Ole e 1	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (r) ImmunoCAP (r) ISAC	P82242
Sal k 1		Pectina-metilesterasa	Alergia respiratoria	Alergia respiratoria Alergeno mayor, especie-específico Indicación de ITA	ALEX (n) ImmunoCAP (n) ISAC	P83181

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

Alergenos

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

Alergenicidad

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

Reactividad cruzada

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

Puntos clínicos clave



1. Se ha demostrado reactividad cruzada entre diferentes malezas, por lo que el abordaje molecular puede basarse o no en la presencia de IgE específica a los marcadores de sensibilización especie-específica, si se documentan positivos aunado a la relevancia clínica y geográfica, podrán considerarse parte del contenido de la inmunoterapia con alergeno; en caso negativo se descarta.
2. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (*Figura 7*).

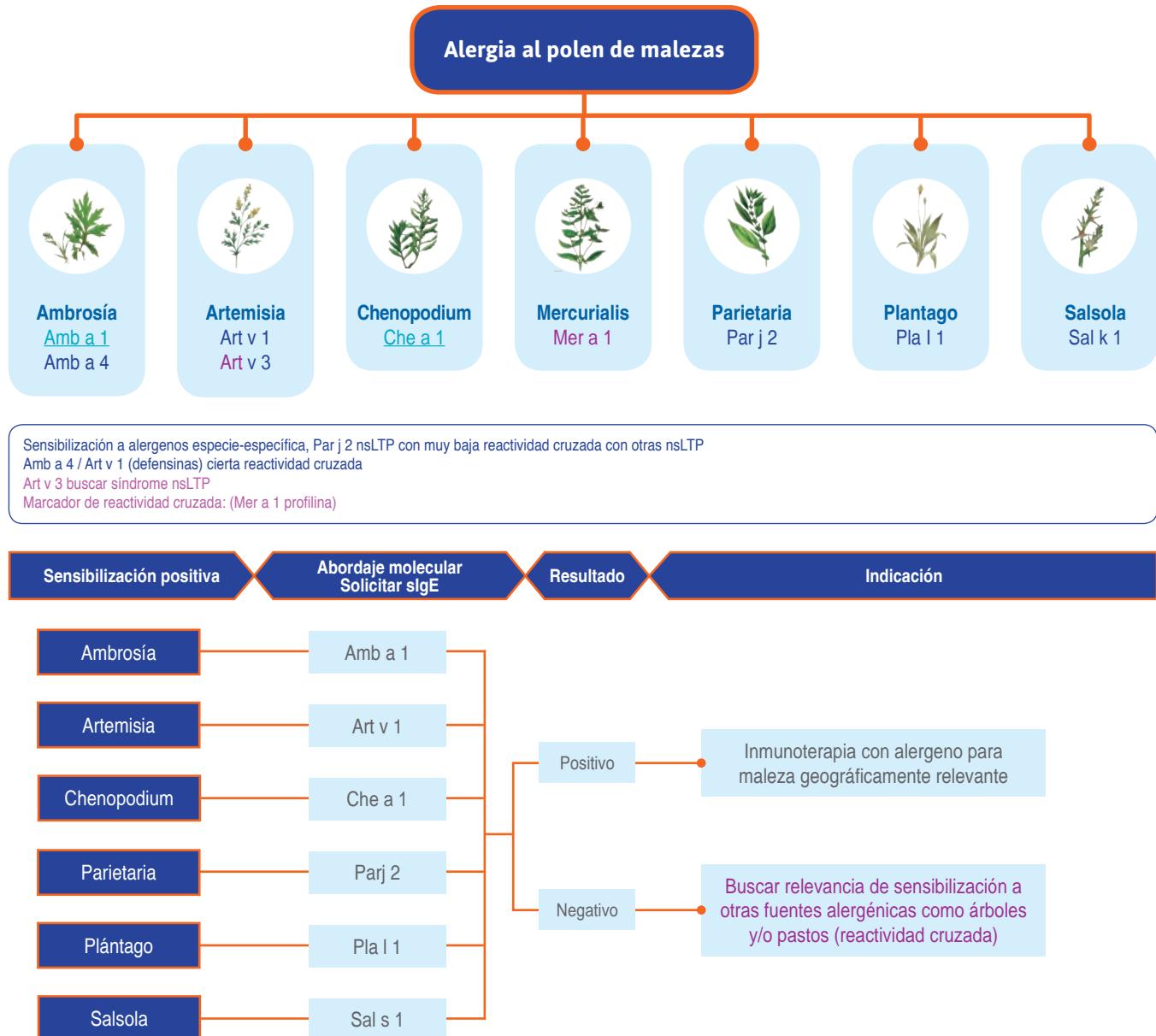
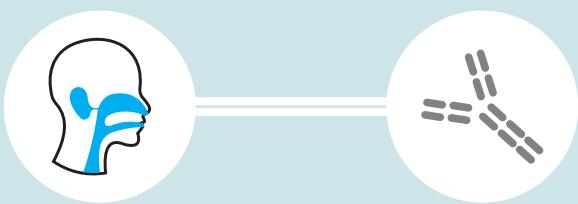


Figura 7: Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al polen de las malezas y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.

Caso clínico alergia respiratoria 1 Otorrinolaringología / Alergología

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



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

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

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

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

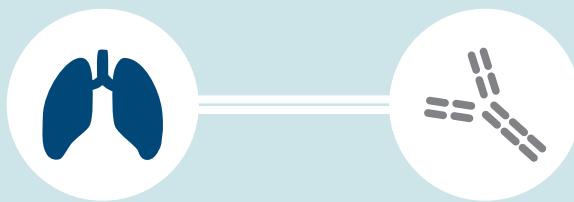
Estudio *in vitro* (resultados en kUA/L): Bet v1: 0.01, Bet v2: 1.1, Bet v 4 0.98, Ole e 1: 2.8, Phl p 1: 0.11, Phl p 5: 0.01, MUXF3 0, Cup a 1 4.7.

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

Caso clínico alergia respiratoria 2

Neumología/ Alergología

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



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

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

Abordaje diagnóstico: espirometría que demuestra obstrucción leve al flujo aéreo (FEV₁/FVC de 65% y FEV₁ de 79%), con reversibilidad. En estudios de laboratorio se evidencia eosinofilia periférica (370/mm³), IgE total elevada (560 kUA/L).

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

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

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

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

REFERENCIAS

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

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

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