

Physiopathology of food allergies

Fisiopatología de la alergia alimentaria

Diana Reyes-Pavón,¹ Mariela Jiménez,¹ Eva Salinas¹

Abstract

Food allergy is adverse reaction to certain foods and it arise from a specific immune response, including reactions mediated by immunoglobulin (Ig) E, by cells, or by both. Although individuals of all ages can develop it, the pediatric population is the most affected by it; with a prevalence of 6 to 8 %. In homeostatic conditions, the organism has tolerance and regulation pathways that hinder food components from causing damage or adverse immune reactions. However, under specific conditions such as genetic predisposition, environmental factors, dietary patterns, or premature exposure to certain foods, tolerance is not developed and aberrant and excessive immune responses to food antigens happen. Understanding the complex physiopathological mechanisms that are present during the establishment and evolution of food allergies allows the identification of potential therapeutic targets and the development of more effective therapies aimed to modify the natural course of the allergy and to improve the patients' quality of life. The objective of this review is to give an updated vision of the existing knowledge about predisposition, sensitization pathways, manifestations, and therapies in IgE-mediated food allergies, delving into the molecular and cellular mechanisms of its physiopathology.

Key words: Food allergy; Food allergens; Immune mechanisms

Este artículo debe citarse como: Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):34-53

ORCID

Diana Reyes-Pavón, 0000-0001-8051-9432; Mariela Jiménez, 0000-0002-1141-4271;
Eva Salinas, 0000-0002-3570-7255

¹Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias Básicas, Departamento de Microbiología, Aguascalientes, Aguascalientes, México

Correspondencia: Eva Salinas.
emsalin@correo.uaa.mx

Recibido: 2020-02-18
Aceptado: 2020-02-29
DOI: 10.29262/ram.v67i1.731



Resumen

La alergia alimentaria es una reacción adversa hacia determinados alimentos, que surge de una respuesta inmune específica, incluyendo reacciones mediadas por inmunoglobulinas (Ig) E, por células o por ambos. Aunque puede desarrollarse en individuos de todas las edades, la población infantil es la más afectada, con una prevalencia de 6 a 8 %. En condiciones de homeostasis, en el organismo existen vías de regulación y de tolerancia que impiden que los componentes de los alimentos originen daño o despierten reacciones inmunológicas adversas. Sin embargo, en condiciones específicas como carga genética predisponente, factores ambientales, patrones dietarios o exposición prematura a ciertos alimentos, no se desarrolla tolerancia y acontecen respuestas inmunológicas excesivas y aberrantes a antígenos alimentarios. La comprensión de los complejos mecanismos fisiopatológicos presentes durante el establecimiento y evolución de la alergia alimentaria permite identificar blancos terapéuticos potenciales y desarrollar terapias más efectivas dirigidas a modificar el curso natural de la alergia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La presente revisión pretende dar una visión actualizada del conocimiento existente sobre la predisposición, vías de sensibilización, manifestaciones y tratamientos de las alergias alimentarias mediadas por IgE, profundizando en los mecanismos moleculares y celulares de su fisiopatología.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Alérgenos alimentarios; Mecanismos inmunológicos

Abreviaturas y siglas

Fc ϵ , fracción cristalizable ϵ

Fc ϵ RI, receptor de alta afinidad de la fracción cristalizable ϵ

Fc ϵ RII, receptores de la fracción cristalizable ϵ de baja afinidad

FDA, Food and Drug Administration

Ig, inmunoglobulina

ITAM, *immunoreceptor tyrosine activation motif*

iTreg, Treg inducidas por antígeno

OVA, alérgenos ovoalbúmina

PAF, factor activador de plaquetas

PAR, receptores activados por proteasas

TGF, factor transformante del crecimiento

TNF, factor de necrosis tumoral

Treg, linfocitos T reguladores

TSLP, linfopoyetina estromal tímica

Antecedentes

De acuerdo con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, la alergia alimentaria se define como una “reacción adversa hacia determinados alimentos, que surge de una respuesta inmune específica, ya sea mediada por inmunoglobulina (Ig) E, por células o por ambos”.^{1,2,3} Sin embargo, en este trabajo solo nos enfocaremos a las mediadas por IgE, que se agrupan dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo I de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs.

La prevalencia de esta patología ha tenido un crecimiento acelerado durante las últimas décadas, sobre todo en las regiones más industrializadas. La Organización Mundial de Alergia ha declarado que

2.5 % de la población en general padece algún tipo de alergia alimentaria, aunque los valores pueden variar de 1 a 10 % dependiendo de la forma como se diagnostica, la metodología de estudio, la variación geográfica y la edad, entre otros factores.⁴ Sin embargo, la población infantil es la que resulta más afectada, con una prevalencia de 6 a 8 %. Aun cuando esta patología no resulta mortal en la mayoría de los casos, genera una morbilidad considerable³ y disminuye la calidad de vida de quien la padece, además de ocasionar costos importantes al sistema de salud y a las familias de los pacientes.^{5,6,7}

Alérgenos alimentarios

Los alérgenos alimentarios son proteínas o glucoproteínas de 5 a 100 kDa de peso molecular con capaci-

dad de unirse específicamente a la IgE,⁸ que llegan intactas o prácticamente sin digerir a la células presentadoras de antígenos y que en una persona atópica ven favorecida su capacidad inmunogénica.⁹ Numerosos estudios sobre las alergias alimentarias se enfocan en un grupo particular de alérgenos denominados “los grandes ocho”, alérgenos que en Norteamérica causan alrededor de 90 % de las alergias a alimentos e incluye los productos más alergénicos: leche, huevo, pescado, marisco, nueces, cacahuete, trigo y soya.¹⁰

Aunque el término anterior se ha mantenido vigente, las modificaciones a nivel mundial en la regulación de estos alérgenos, así como en las estadísticas de su alergenicidad han dado paso al uso de otros términos en el contexto de las alergias alimentarias (cuadro 1). De tal forma, se denomina trofoalérgeno a todo aquel alérgeno capaz de entrar por el sistema digestivo al organismo, lo cual podría incluir algunos aditivos y fármacos,^{11,12,13} aunque comúnmente se limita a alérgenos alimentarios. Además de “los grandes ocho”, más de 160 alimentos han sido documentados como alérgenos menos frecuentes,¹⁴ si bien se sabe que cualquier alimento puede ser poten-

cialmente alergénico y provocar hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos.^{1,15,16}

En el intento de discernir qué proteínas tienen más probabilidad de ser alergénicas, se realizó un análisis *in silico* en el que se buscó la relación entre la homología estructural de proteínas causantes de alergia con proteínas humanas y su capacidad para generar alergias. Se encontró que todas las proteínas con homología humana menor o igual a 54 % en su secuencia eran alergénicas; mientras que aquellas con homología mayor a 63 % raramente lo eran.¹⁷ Estos datos resultan útiles para la identificación y el estudio continuo de los alérgenos más importantes en la actualidad.

Existen alérgenos “sensibles a la digestión”, que, a diferencia de los mencionados, no resisten la digestión enzimática o proteólisis ácida, por lo que rápidamente son disueltos y degradados en la boca. Dichos alérgenos generan ligeras reacciones de inicio súbito: picor, edema en los labios, la lengua, el paladar o la faringe; manifestaciones localizadas exclusivamente en la cavidad oral, mediadas por IgE y conocidas como síndrome de alergia oral.^{18,19} Esta

Cuadro 1. Antígenos capaces de desencadenar alergia alimentaria

Denominación	Características particulares en alergia alimentaria	Principales alérgenos
“Los grandes ocho”	Antígenos altamente alergénicos para 90 % de la población estadounidense	Leche, huevo, pescado, marisco, nueces, cacahuete, trigo y soya ¹⁰
Trofoalérgeno	Cualquier antígeno de ingreso por vía gastrointestinal	Leche, huevo, pescado, marisco, nueces, cacahuete, trigo, soya, manzana, aguacate, plátano, cocoa, papa, fresa, entre otros ^{10,14}
Alérgenos sensibles a la digestión	Antígenos que suelen degradarse en cavidad oral, no resisten la digestión ni la proteólisis. Originan el síndrome de alergia oral	Papa (Solt t 1), apio (Api g 1), piña (Ana 1), cacahuete (Ara h 5), cereza (Pru av 4), entre otros ¹⁸
Aeroalérgenos	Antígenos de ingreso por vía aérea (inhalación). Tras sensibilizar al individuo pueden ocasionar reacciones cruzadas con diversos alérgenos alimentarios	Polen de abedul, de ambrosía, de artemisa, de ciprés, de cedro, de maíz, de girasol y látex, entre otros ²⁰
Panalérgenos	Familia de proteínas relacionadas, ampliamente distribuidas en la naturaleza y que comparten estructura tridimensional o regiones con secuencias altamente conservadas. Responsables de muchas reacciones cruzadas entre pólenes y alérgenos alimentarios	Profilinas como las del polen de abedul (Bet v 1 y Bet v 2), proteínas de transferencia de lípidos no específicas como las de la ambrosía (Amb 6), kiwi (Act 10) y látex (Hev b 12), entre otros ²³

condición, también puede ser provocada por reacción cruzada. El término “reacción cruzada” implica que los anticuerpos generados contra un alérgeno específico puedan unirse a otros estructuralmente relacionados, aún si el individuo no fue sensibilizado a ese segundo alérgeno, lo que aumenta considerablemente el número de alimentos contra los que se puede desencadenar una reacción alérgica.

Los aeroalérgenos, como el polen de numerosos árboles o el látex, se han reportado como causantes de reacciones cruzadas con diversos alérgenos alimentarios.^{20,21} Solo por mencionar un ejemplo, personas con alergia al polen de abedul presentan reacción cruzada con frutas de la familia de las rosáceas como la manzana, la pera, el durazno o la almendra, entre otras.¹⁸ Incluso, las especias utilizadas para mejorar el sabor de los alimentos son capaces de provocar este tipo de reacciones. Moléculas homólogas a Bet v 1, principal alérgeno del polen del abedul, se han detectado en la familia botánica de las apiáceas, que incluye el apio, la zanahoria y muchas otras especias populares como el comino, el anís y el hinojo.²²

En general, los alérgenos que comparten regiones de secuencias altamente conservadas con homología superiores a 70 % o estructuras tridimensionales, lo que facilita su unión a IgE previamente producidas, reciben el nombre de “panalérgenos”.²³

Factores de riesgo

La predisposición a presentar alergia alimentaria se ha relacionado, como en otros tipos de alergias, a factores genéticos. En un estudio de asociación de genoma completo en niños de ascendencia europea con alergias alimentarias bien definidas y en sus padres, se encontraron *loci* específicos para la alergia al cacahuate en la región de los genes de HLA-DR y HLA-DQ.²⁴

Otro estudio de asociación de epigenoma completo en el que se midió metilación de ADN en 485 512 *loci* en 106 niños con alergia a leche de vaca y 76 niños sanos mostró una metilación alterada del ADN en genes relacionados con las respuestas de los linfocitos T cooperadores (Th)1/Th2, como *IL1RL1*, *IL5RA*, *ATAT4*, *IL4* y *CCL18*; así como en otros genes regulados por interleucina (IL)-4 (*NDFIP2*) e IL-13 (*EVL*).²⁵ No obstante, el aumento dramático en la incidencia de esta enfermedad ha permitido asociar este incremento con diversos factores ambientales: el tipo de dieta, el procesamiento de los alimentos, el consumo de conservadores o de aditivos y el uso

de antibióticos u otros medicamentos.^{26,27,28} Sin embargo, ha sido hasta las últimas décadas cuando se ha comprendido algunos de los mecanismos que favorecen la predisposición de padecer alergia alimentaria. En la actualidad se sabe que entre estos mecanismos se incluyen elementos moleculares y celulares,²⁹ mismos que llevan al rompimiento de los factores homeostáticos de la tolerancia antigénica a proteínas alimentarias, lo que resulta tanto en alergia alimentaria mediada como no mediada por IgE y que se explicarán en detalle en el siguiente apartado.³⁰

Conforme transcurre el tiempo, los pacientes pediátricos con historial de atopia son susceptibles de desarrollar diversas patologías alérgicas, denominadas en conjunto “marcha atópica”. La marcha atópica consiste en una progresión de afecciones alérgicas que tienen factores predisponentes genéticos y ambientales comunes y que comparten las características inmunológicas de generar IgE específica, la activación de granulocitos y la aparición de determinados signos, como la producción excesiva de moco y edema.

Es importante destacar que la presencia de una condición alérgica aumenta el riesgo de desarrollar otras, característica adicional de la marcha atópica.³¹ Los primeros síntomas que aparecen son gastrointestinales o eczematosos, pudiendo continuar en edades posteriores con alergias respiratorias como la rinitis atópica o el asma.¹ A partir de un estudio de cohorte en retrospectiva del Hospital Infantil de Filadelfia se encontró que la alergia alimentaria, particularmente al cacahuate, la leche y el huevo, aumenta el riesgo de desarrollar alergia respiratoria, y que este riesgo se incrementa aún más cuando se trata de alergias a varios alimentos.³² Cabe mencionar, que la alergia alimentaria también puede dar inicio en la etapa adulta dependiendo de factores dietarios y genéticos específicos de cada persona.³³

Uno de los factores de riesgo más importante para la presentación de esta patología es el consumo de alimentos alérgicos por la madre durante el embarazo.³⁴ Asociado a esto, mediante pruebas *in situ* se ha descrito que al perfundir placentas obtenidas tras el parto o cesárea con ovoalbúmina (OVA), β-lactoglobulina o el aeroalérgeno Bet v 1, se detectan niveles bajos de estos alérgenos en el efuente fetal placentario.³⁵ Además, se ha demostrado la presencia de alérgenos ingeridos por la madre en la leche materna.³⁶

Las anteriores observaciones sugieren vías de primer contacto del infante con el alérgeno, que bajo condiciones adecuadas podrían generar la sensibilización y originar síntomas alérgicos tras el contacto vía oral con ese alimento. Sin embargo, los resultados relacionados con la lactancia son controversiales, pues algunos grupos de investigación sugieren que la ingesta de los alérgenos presentes en la leche materna induce tolerancia a los mismos. En este sentido, Metcalfe *et al.* han asociado la ingesta materna de huevo durante la lactancia con el incremento de OVA en la leche materna y el aumento de los niveles séricos de IgG4 alérgeno-específica en el lactante. Curiosamente, estos resultados no correlacionaron con los niveles de IgE, aunque se observó que algunos lactantes de madres con una baja ingesta de huevo presentaron IgE específica a OVA.³⁷ Los resultados anteriores podrían sugerir que el contacto con cantidades elevadas de alérgenos durante la lactancia podría ser un factor inductor de tolerancia; sin embargo, la presencia de niveles bajos de alérgenos en la leche materna podría ser un factor inductor de inmunización alérgica.

Asimismo, desde hace varias décadas se sabe que otros factores ambientales, como la exposición microbiana, modifican el riesgo de sensibilización alérgica, tal como lo explica la hipótesis de la higiene o la hipótesis de la microbiota.^{38,39} Diversos estudios en modelos murinos libres de gérmenes revelan que la ausencia de microbiota aumenta la predisposición a desarrollar alergia alimentaria. Particularmente en un modelo de tolerancia oral a OVA en ratones libres de gérmenes se observó que quedó abolida la producción de IgG2a e interferón- γ , mientras que se incrementaron los niveles de IL-4; además cuando se reconstituye la microbiota con *Bifidobacterium infantis* se restablece la tolerancia oral alérgeno-específica.⁴⁰

A pesar de las numerosas evidencias que señalan que en el infante disminuye su probabilidad de desarrollar alergia alimentaria tras el contacto con diversos microorganismos, es necesario realizar más investigaciones que lo sustenten. Diferentes estudios epidemiológicos muestran resultados controversiales en infantes nacidos por canal de parto o cesárea, en niños que reciben cuidados comunitarios o los que estuvieron expuestos a procesos infecciosos como sarampión, hepatitis, rubeola o tosferina.^{41,42}

Por último, se ha reportado que la prescripción de antibióticos durante los primeros años de vida aumenta la posibilidad de diagnóstico de alergia alimentaria.^{43,44} Lo anterior, en conjunto con la edad del paciente, pone en relieve la importancia de la microbiota propia del organismo en el mantenimiento de las respuestas normales a antígenos cotidianos como los de la dieta.

Sistema inmune de la mucosa intestinal y tolerancia antigénica

El intestino es uno de los órganos que presenta mayor contacto con agentes externos, incluidos los alimentos y un gran número de microorganismos benéficos para nuestra salud, razón por la cual, en este órgano predomina un perfil tolerogénico del sistema inmune, sin dejar de desempeñar un papel protector. El intestino se encuentra recubierto por un epitelio en monocapa compuesto por diferentes poblaciones celulares, cada una de ellas desempeña un papel importante en el establecimiento de la homeostasis e integridad de la barrera intestinal: los enterocitos encargados de la absorción de nutrientes, las células madre que permiten la regeneración del tejido, las células de Paneth secretoras de péptidos antimicrobianos, las células caliciformes productoras de moco, las células M (importantes en la transición de los antígenos), las células en cepillo o caveoladas (descritas como elementos conectores funcionales entre el compartimento hematopoyético y el epitelial durante la respuesta inmune frente a los parásitos) y las células enteroendocrinas encargadas de la secreción de hormonas.^{45,46,47}

Un papel importante en esta gran barrera física que forma el epitelio intestinal lo desempeñan diversas proteínas que forman parte de las uniones estrechas, como las claudinas y las ocludinas; de las uniones adherentes, como las caderinas y las cateninas; y de los desmosomas, como la desmogleína.^{46,47} Todas ellas impiden el paso paracelular de la mayoría de los agentes externos a través de la barrera epitelial.⁴⁸

El mecanismo de transporte de los agentes externos se realiza transcelularmente por transcitosis a través de las células M; por endocitosis mediada por los enterocitos, a través de exosomas derivados de los linfocitos intraepiteliales; por el receptor para la fracción cristalizable de la IgA, que permite el retrotransporte de inmunocomplejos;⁴⁶ o por muestreo directo de los macrófagos o las células dendríticas a

través de proyecciones membranosas emitidas hacia la luz de la mucosa intestinal.⁴⁹

Los mecanismos anteriores permiten la interacción de los elementos presentes en el lumen intestinal con las células especializadas de la respuesta inmune ubicadas en la lámina propia, por debajo de la barrera epitelial. Dichas células incluyen células dendríticas, macrófagos, linfocitos intraepiteliales, linfocitos T reguladores (Treg), linfocitos Th, linfocitos B y células plasmáticas, ya sea formando parte de tejido linfoide anatómicamente estructurado, como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, o simplemente distribuidas a lo largo de la lámina propia.⁵⁰

La comunicación entre el lumen intestinal y las células especializadas de la lámina propia es la base del establecimiento de la homeostasis intestinal. Los ratones libres de gérmenes presentan una menor cantidad de macrófagos en la lámina propia,⁵¹ lo que refleja la importancia de la microbiota en la distribución de estas células en el intestino. En la lámina propia de ratones, los macrófagos M1, junto con las células epiteliales, son fuentes importantes de la proteína quimiotáctica de monocitos-1, quimiocina que recluta macrófagos M2. Esta subpoblación M2 produce una gran cantidad de IL-10 en respuesta a bacterias comensales y desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis,⁵² mediante la diferenciación de los linfocitos a células Treg Foxp3⁺ dependientes del factor transformante del crecimiento (TGF)- β y ácido retinoico y la modulación de la expresión de IL-17,⁵³ citocina proinflamatoria asociada a enfermedades alérgicas.⁵⁴ Además, en la mucosa intestinal se han descrito dos principales poblaciones de células presentadoras de antígeno; cada una de ellas contribuye de diferente manera al desarrollo de la tolerancia intestinal.⁵⁵

En modelos murinos se ha identificado una población de células dendríticas CD103⁺ que tiene la capacidad de capturar antígenos de la lámina propia, migrar a los ganglios linfáticos mesentéricos y presentárselos a los linfocitos T, con lo que contribuye a la inducción de células Treg Foxp3⁺ dependientes de TGF- β y ácido retinoico,^{56,57,58} que presentan tropismo intestinal a través de los receptores CCR9 y $\alpha\beta 7$. La otra población la constituyen las células dendríticas y los macrófagos CX3CR1⁺, que se acumulan en la lámina propia tras la colonización microbiana. También residen en el epitelio intestinal,

donde emiten proyecciones membranosas hacia el lumen, lo que les permite muestrear antígenos lumenales. Dichas células tienen por naturaleza una alta actividad fagocítica y generan tolerancia intestinal ayudando a la expansión de las células Treg.⁵⁵

Las células Treg Foxp3⁺ desarrollan un papel clave en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia intestinal; se ha detectado la presencia de células Treg tímicas y Treg inducidas por antígeno (iTreg).⁵⁵ Mediante ensayos de manipulación genética del *locus Foxp3* se ha demostrado que ratones deficientes en secuencias conservadas no codificadoras de dicho *locus* desarrollan inflamación intestinal dependiente de células B, con anticuerpos contra antígenos alimentarios e intestinales, niveles elevados de IgE e IgA y una acumulación de células TCD4⁺ Gata3⁺ productoras de IL-4, IL-5 e IL-13, con lo que se demuestra el papel crucial de las células iTreg en la tolerancia oral hacia antígenos lumenales y en el control de la respuesta alérgica, así como la importancia de sesgar la respuesta inmune mucosa hacia un programa Treg Foxp3⁺ para generar tolerancia.^{55,59} Particularmente, en la mucosa intestinal murina se detecta una mayor presencia de células Treg NRP-1– Helios– Foxp3⁺, consideradas células iTreg en tejido periférico.⁵⁷ Esta subpoblación de células iTreg realiza su actividad supresora principalmente mediante IL-10 y CTLA-4.⁶⁰ Así, una pérdida de la función de los linfocitos iTreg induce la activación de los linfocitos Th2,⁶¹ favoreciendo el desarrollo de inflamación alérgica.

La producción de IL-10 y TGF- β por diferentes poblaciones celulares intestinales es de gran importancia en la inducción de tolerancia. Ambas participan en el mantenimiento de la población de células Foxp3⁺ y en su función, así como en evitar respuesta de células T inflamatorias intestinales. Además, la IL-10 inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras en los macrófagos. Cualquier fallo en la producción de estas citocinas o en sus vías de señalización resulta en pérdida de tolerancia intestinal.⁵⁵

Adicionalmente, la microbiota desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis intestinal. Diversos grupos de investigación han trabajado en modelos murinos libres de gérmenes y han demostrado un menor número de linfocitos intraepiteliales⁶² y de células plasmáticas secretoras de IgA,⁶³ así como centros germinales más pequeños dentro de las placas de Peyer de los animales.⁶⁴ Específicamente,

se ha demostrado que el polisacárido A producido por bacterias como *Bacteroides fragilis*, promueve la diferenciación de células T CD4⁺ a células iTreg en ratones libres de gérmenes,⁶⁵ solo por mencionar algunos ejemplos. Mientras exista una adecuada cantidad de organismos simbióticos que contribuyan al metabolismo de las partículas alimentarias que ingresen al microambiente y pueda prevalecer una adecuada comunicación con las células del hospedero, el entorno tolerogénico podrá mantenerse.⁶⁶

Sensibilización a alérgenos alimentarios

Como ocurre en otras enfermedades alérgicas, la alergia alimentaria no presenta manifestaciones clínicas en la fase de sensibilización. En su desarrollo intervienen numerosos factores y está generada por la entrada inicial del alérgeno y su interacción con células del sistema inmune para producir anticuerpos IgE específicos.^{67,68,69} Particularmente en la alergia alimentaria se han observado distintas vías y mecanismos de sensibilización.

La relación entre alergia cutánea y alimentaria nos lleva a retomar la antigua hipótesis de la “exposición alérgica dual”,⁷⁰ la cual postula que la sensibilización alimentaria puede ocurrir por dosis pequeñas del alérgeno que ingresa al organismo por vía cutánea, favoreciendo la respuesta Th2 y la producción de IgE; mientras que el consumo oral de altas dosis del alérgeno induce tolerancia mediada por un perfil Th1.⁷¹ En los primeros años de vida, uno de los signos de alergia alimentaria son las reacciones cutáneas como urticaria o eccema, por lo que se cree importante el estudio de esta relación.

Un estudio prospectivo de cohorte en población pediátrica australiana con eccema demostró que estos infantes son cinco veces más proclives al desarrollo de alergia alimentaria dependiente de IgE que los niños que no lo presentan.⁷² Un trabajo realizado en niños y adolescentes muestra que mutaciones con pérdida de función en el gen de la filagrina, asociada con anomalías en la función de barrera cutánea, incrementa el riesgo de desarrollar alergia alimentaria en la infancia tardía y adolescencia, lo que sugiere que alteraciones en este gen vincula la sensibilización cutánea con las alergias alimentarias.⁷³ Sin embargo, la presencia de dermatitis atópica en niños de uno a tres meses los hace más susceptibles a ser sensibilizados a antígenos alimentarios, independientemente de las mutaciones de la filagrina, ade-

más de encontrarse una asociación importante entre la sensibilización alimentaria y la severidad de la dermatitis.⁷⁴ Asimismo, un análisis transversal en adultos reveló que el historial de dermatitis atópica, pero no la presencia de mutaciones en filagrina, se asocia de nuevo a la sensibilización a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos.⁷⁵ En conjunto, estos resultados sugieren que la sensibilización alimentaria puede ocurrir a través de una barrera cutánea alterada.

Por otro lado, diversas investigaciones en pacientes que han presentado reacciones de alergia alimentaria ante la primera ingesta del alérgeno, pero que tuvieron contacto previo con el mismo alérgeno por vía aérea, evidencian la factibilidad de sensibilización a alimentos por vía respiratoria.^{76,77} Asimismo, diversos reportes de casos han dejado evidencia de la aparición inmediata de signos graves a alérgenos alimentarios como papa,⁷⁸ leche⁷⁹ y arroz⁸⁰ después de su inhalación. Los mecanismos exactos de esta relación entre sensibilización a trofoalérgenos y aeroalérgenos no se han podido discernir. No obstante, reportes de casos, como el de un hombre de 38 años de edad alérgico al moho quien desarrolló anafilaxia alimentaria al consumir champiñones y tras demostrarse la reactividad cruzada entre algunas enzimas del hongo comestible y los aeroalérgenos del moho,⁸¹ explican la “reacción cruzada” entre alérgenos inhalados y alimentarios como un mecanismo claro de sensibilización en la alergia alimentaria.

Muchos trabajos señalan que la alteración en la permeabilidad intestinal es clave en la sensibilización a trofoalérgenos (figura 1-1). En los últimos años se ha resaltado el papel que juegan los receptores activados por proteasas (PAR) en el incremento de la permeabilidad intestinal. La familia de los receptores PAR es altamente expresada en un gran número de células. Particularmente, PAR-2 se ha identificado en células epiteliales de la mucosa intestinal.⁸² Este receptor puede ser activado por diversas proteasas como la enzima digestiva tripsina,⁸³ la tripsina de mastocitos⁸⁴ o alérgenos con actividad proteasa.⁸² Ensayos *in vitro* con células epiteliales de colon de la línea celular T84 en co-cultivo con la línea celular de mastocitos humanos HMC1 o estimulados por agonistas de PAR-2, mostraron que sustancias liberadas por los mastocitos desgranulados o la activación directa de estos receptores incrementan la permeabilidad de la monocapa de colonocitos por una reorganización de F-actina y de uniones estrechas.⁸⁴

Estos reportes inferen que la activación de PAR-2 pudiera participar en la sensibilización a los trofoalérgenos asociados al incremento en la permeabilidad de la mucosa intestinal.

Después del ingreso del alérgeno por alguna de las vías mencionadas, aunado a fallas en los factores tolerogénicos o prevalencia de factores predisponentes de alergia alimentaria en el organismo, se inician

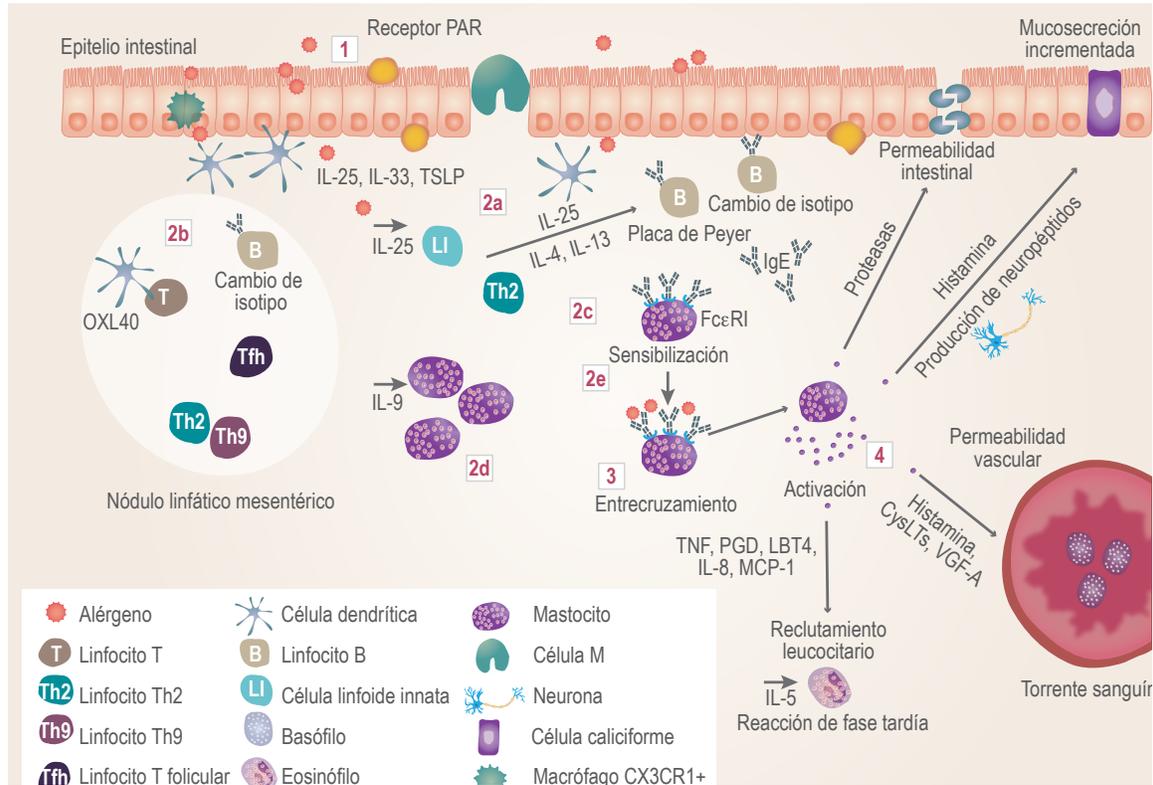


Figura 1. Microambiente intestinal en alergia alimentaria. 1) Captación del alérgeno. La captación del antígeno alimentario por células CX3CR1⁺ o por las prolongaciones de células dendríticas, así como la estimulación de receptores tipo PAR, dan lugar a la secreción de citocinas por células epiteliales. 2) Sensibilización. Estas citocinas (2a) inician la polarización y maduración de células dendríticas en nódulo linfático, capacitándolas para procesar el antígeno y presentarlo a linfocitos T para su diferenciación a células Th2, Th9 y T foliculares (2b). Las subpoblaciones Th2, Th9 y T foliculares, junto con otras células del microambiente intestinal, producen citocinas que contribuyen a la maduración y cambio de isotipo del linfocito B para la producción de IgE (2c). La expansión mastocitaria en mucosa intestinal (en gran medida originada por la IL-9) hace posible que en el intestino exista gran cantidad de mastocitos (2d). La IgE se une a su receptor de alta afinidad (FcεRI) de la superficie de los mastocitos, quedando la célula sensibilizada (2e). 3) En siguientes exposiciones al alérgeno, el entrecruzamiento de los complejos FcεRI-IgE activa numerosas cascadas de fosforilación y cambios en concentraciones de calcio intracelular de los mastocitos que dan lugar a la activación celular y liberación de mediadores vasoactivos. 4) Aparecen las manifestaciones fisiológicas en respuesta a la activación de mastocitos por el alérgeno. Los efectos más importantes generados por los mediadores liberados incluyen la mucosecreción incrementada por acción de neuropéptidos sobre la célula calciforme; el incremento de la permeabilidad intestinal por efectos sobre uniones estrechas; vasodilatación que permite que el alérgeno entre a la sangre y se una a basófilos ya sensibilizados y genere un incremento en los efectos sistémicos por la liberación de más mediadores vasoactivos; y por último, el reclutamiento de numerosos leucocitos que van a causar la reacción de fase tardía, perpetuar el proceso inflamatorio y el daño tisular, agravando las manifestaciones de la patología.

los mecanismos de sensibilización alérgica (figura 1-2). Ciertos alérgenos son capaces por sí solos de estimular respuestas asociadas al perfil alérgico, en el cual hay predominio de linfocitos Th2. En un modelo murino de sensibilización cutánea se demostró que el extracto de cacahuete aplicado en piel sana puede modificar *per se* el fenotipo de las células dendríticas, dependiente de ST2 (receptor de IL-33) y, finalmente, inducir un perfil Th2 en los linfocitos y la síntesis de IgE anti Ara h 1 y Ara h 2, principales alérgenos del cacahuete.⁸⁵ En relación con esto, se sabe que *in vitro*, Ara h 1 se une al receptor DC-SIGN de las células dendríticas derivadas de monocitos, detonando el desarrollo de un perfil Th2.⁸⁶

A la par de los anteriores hallazgos se ha demostrado que en las células dendríticas el lipopolisacárido puede estimular la expresión de Jagged 1, mientras que la prostaglandina E2 o la toxina del cólera incrementan la expresión de Jagged 2.⁸⁷ Ambas moléculas son ligandos de Notch, vía de activación de los linfocitos Th2.⁸⁸ La señalización mediada por Notch promueve la activación de GATA3,⁸⁹ que en conjunto inician con la síntesis de IL-4, mejorando así la activación de STAT6 y fortaleciendo la respuesta Th2.⁹⁰ Además, como consecuencia de daño o inflamación, las células del epitelio intestinal producen linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 o IL-33 (figura 1-2a).

En ratones deficientes en receptores de TSLP, IL-25, IL-33 y con alergia alimentaria a la proteína de cacahuete se mostró que la secreción de estas citocinas propicia un perfil Th2 mediante la activación de las células dendríticas, las células linfoides innatas y los basófilos, entre otras. Este efecto estuvo mediado por el aumento en la expresión de OX40L, principalmente en las células dendríticas.⁹¹ La interacción OX40-OX40L promueve la supervivencia y la expansión de los linfocitos T efectores y antagoniza o inhibe a las células Treg (figura 1-2b).⁹² La investigación de Han *et al.* en un modelo de alergia en ratones deficientes en el receptor ST2 generó suficiente evidencia que señala a la IL-33 como principal inductor del desarrollo de la marcha atópica, de la severidad de las manifestaciones alérgicas y de la inducción de la respuesta Th2, aunque no establece el mecanismo mediante el cual actúa.⁹³

Los linfocitos Th2 se convierten en fuente importante de IL-4 e IL-13, citocinas que, junto a diversas moléculas coestimuladoras, contribuirán a la

maduración, recombinación génica y cambio de isotipo del linfocito B para la producción de IgE alérgeno-específica (figura 1-2c).⁹⁴ Este cambio de isotipo queda demostrado al analizar biopsias de mucosa cecal de pacientes con alergia alimentaria, en las que los niveles de ARNm de IL-4 y de los transcritos en la línea germinal de la región constante de la IgE fueron superiores a los de los individuos sanos.⁹⁵

Además de esas citocinas, cada vez se hace más evidente la participación de la IL-9 en el desarrollo de la alergia (figura 1-2d). La IL-9 es producida por diversas células, entre ellas los linfocitos Th2 y los Treg. Particularmente, los linfocitos Th2 en presencia de TGF- β potencian la producción de IL-9 y el surgimiento de una nueva subpoblación celular de linfocitos TCD4⁺, los linfocitos Th9.⁹⁶ En modelos murinos de alergia alimentaria se han identificado mastocitos de mucosa intestinal productores de IL-9 e IL-13 en respuesta a IL-33. Esta población celular se asocia a la perpetuación de la respuesta anafiláctica y a la severidad de los síntomas alérgicos.⁹⁷

Más aún, la IL-9 se propone como posible biomarcador para tamizar a los pacientes alérgicos de los individuos con tolerancia natural, conforme a un estudio clínico en el que se evaluó un panel de citocinas y quimiocinas de células mononucleares de sangre periférica de pacientes alérgicos y de pacientes tolerantes al cacahuete, generadas en respuesta al alérgeno. Se observó que las respuestas Th2/Th9 predominaban en los pacientes alérgicos, siendo la producción y expresión génica de IL-9 el marcador que aumentó más significativamente en los pacientes de una manera alérgeno-específica, incremento que se correlacionó con la expresión génica de la IL-33.⁹⁸

Se ha reportado que la concentración de IgE sérica en individuos sanos suele ser mucho más baja que la de otras inmunoglobulinas como la IgG: la primera es de aproximadamente 150 ng/mL, mientras que la de IgG llega a 10 mg/mL.⁹⁹ Se conoce menos acerca de los niveles de IgE en la lámina propia. Sin embargo, existe evidencia suficiente que revela la presencia de células plasmáticas IgE⁺ que secretan el anticuerpo y que provocan incremento en los niveles de Ig en heces¹⁰⁰ y jugos gástricos¹⁰¹ de personas alérgicas. La IgE recién producida se une al receptor de alta afinidad de la fracción cristalizable ϵ (Fc ϵ RI), expresado en la superficie de mastocitos y basófilos, quedando las células y el individuo sensibilizados (figura 1-2e). Además, la IgE interacciona con los receptores de

Fcε de baja afinidad (FcεRII o CD23) presentes en la membrana de los linfocitos B, las células T, las células de Langerhans, los macrófagos, los monocitos e, incluso, en las células epiteliales intestinales.¹⁰² A su vez, la activación de CD23 por IgE incrementa la expresión de CD23 en las células epiteliales intestinales, mejorando el transporte de los complejos inmunes alérgeno-IgE a la lámina propia.¹⁰³

Manifestaciones de alergia alimentaria y mediadores inmunológicos involucrados

Tras la sensibilización, cuando el alérgeno es ingerido y entra en contacto con el microambiente intestinal del individuo, una cascada de eventos desencadena los mecanismos inmunes característicos de la alergia alimentaria en el tracto gastrointestinal o a nivel sistémico.¹⁰⁴ En los humanos se ha demostrado que generalmente comienza con manifestaciones cutáneas seguidas de las gastrointestinales.¹⁰⁵ Al unirse al complejo IgE-FcεRI en los mastocitos o basófilos, el alérgeno provoca una cascada de fosforilaciones de tirosina en múltiples moléculas de señalización intracelular, que culmina con la activación celular y liberación de mediadores inflamatorios (figura 1-3). El FcεRI carece de actividad tirosinacinas, pero está asociado con Lyn, una tirosinacinas de la familia Src cuya actividad es clave para la fosforilación de los motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM, *immunoreceptor tyrosine activation motif*) presentes en el receptor.

Una vez fosforilados, los residuos de los ITAM unen una variedad de proteínas clave para la continuidad de la señal. La tirosinacinas Syk es una de ellas, que al desempeñar un papel central en la activación de la célula se ha convertido en un blanco terapéutico en las enfermedades en las que su activación es fundamental en la respuesta inmune subyacente.¹⁰⁶ La señalización intracelular iniciada por Lyn y Syk es amplificada a través de moléculas adaptadoras que reclutan otras proteínas que participan en la regulación de los niveles intracelulares de calcio, teniendo como resultado la activación de la célula.¹⁰⁷

Tras este segundo contacto con el alérgeno, los basófilos y los mastocitos activados serán importantes en la manifestación de la patología. Los mastocitos son las células clave en este proceso debido a su amplia distribución por el tejido conectivo y mucoso de todo el organismo, su larga vida media superior a seis meses y su capacidad proliferarse después de

su maduración.^{108,109,110} En los humanos se clasifican dependiendo del contenido de proteasas; los mastocitos que contienen solo triptasa residen principalmente en la mucosa gástrica y alveolar y los que contienen solo quimasa o triptasaquimasa predominan en la piel y submucosa intestinal.¹¹¹

Además de las proteasas, los mastocitos producen una gran cantidad de mediadores inflamatorios, clasificados como preformados y de nueva síntesis. Los primeros están contenidos en sus gránulos y tras la activación de la célula son rápidamente liberados; se incluyen aminas vasoactivas como la histamina y la serotonina, proteasas y citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)-α. Por otro lado, los de nueva síntesis incluyen a los mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF), lo cuales son producidos en cuestión de minutos, así como una gran variedad de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neuropéptidos, los cuales son sintetizados varias horas después.¹¹²

Diversos modelos murinos han permitido identificar a los mediadores relacionados con la fisiopatología de la alergia alimentaria. La serotonina, el PAF,¹¹³ la proteasa de mastocito-1¹¹⁴ y, en menor grado, la histamina,¹¹⁵ están relacionados con el incremento de la permeabilidad vascular, edema, hipermotilidad intestinal y la secreción de líquidos por células del recubrimiento intestinal (figura 1-4). Estos mediadores ocasionan manifestaciones intestinales, de intensidad variable como diarrea, náusea, vómito o dolor abdominal, o signos en la cavidad oral como hormigueo, comezón o edema comunes del síndrome de alergia oral,^{116,117,118} que constituyen la fase temprana de la anafilaxia. Los mediadores de nueva síntesis están generalmente relacionados con la fase tardía de la anafilaxia alimentaria, en la que se evidencia un reclutamiento de células inflamatorias a los tejidos afectados. El TNF-α es vital en el reclutamiento de los mastocitos y la IL-9 incrementa la acumulación tisular de los mastocitos en modelos murinos,^{119,120} amplificando la respuesta inmune asociada a la patología. Además, la IL-33 participa en el mantenimiento del perfil Th2.^{91,93} Los leucocitos reclutados incluyen los basófilos, linfocitos T, neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos.¹²¹ Todas estas células perpetúan el proceso inflamatorio mediante la producción de citocinas y otros mediadores

citotóxicos capaces de producir más daño tisular o manifestaciones del proceso anafiláctico.¹²²

Tal como se acaba de explicar, los mecanismos fisiopatológicos determinantes de las respuestas aberrantes frente a los alérgenos alimentarios son los inmunológicos. Sin embargo, los mediadores liberados por las células del sistema inmune activan neuronas sensoriales que pueden mediar reacciones como prurito, broncoconstricción o motilidad intestinal.¹²³

La activación de los mastocitos de la mucosa intestinal en cobayos por alérgenos llevó a la liberación de histamina, lo que finalmente inhibió la síntesis de acetilcolina y noradrenalina a través del receptor inhibitorio de la histamina H3R presente en las neuronas parasimpáticas y simpáticas.^{124,125} Por su parte, el péptido intestinal vasoactivo, un neuropéptido secretado por las neuronas aferentes primarias intrínsecas, participa en la relajación del músculo liso intestinal y pudiera hacerlo también en las interacciones neuroinmunes de la alergia alimentaria, ya que puede ser reconocido por células de la respuesta inmune.¹²⁶

Tratamiento

Indiscutiblemente, el tratamiento más simple y efectivo en la alergia alimentaria es la dieta de eliminación, la cual debe individualizarse y ofrecer alternativas para garantizar el aporte de nutrimentos del alimento por evitar (como leche o huevo, alimentos altamente proteicos), además de instruir al paciente para el análisis del etiquetado nutricional de los alimentos.^{127,128} Sin embargo, pueden ocurrir el consumo accidental del alérgeno, por lo que es necesario disponer de tratamientos alternativos. El tratamiento de rescate en las reacciones alérgicas agudas sigue siendo el uso de antihistamínicos y glucocorticoides para las reacciones localizadas, y epinefrina autoinyectable para las sistémicas.¹²⁹ Sin embargo, cada vez más estudios se centran en buscar opciones dirigidas a inducir tolerancia a los alérgenos o modular los mecanismos inmunológicos causantes de la enfermedad.

El uso de los antihistamínicos (antagonistas de receptores de las histaminas H1 y H2) constituye un tratamiento sintomático que bloquea el receptor específico correspondiente, inhibiendo los efectos de la histamina liberada y disminuyendo la urticaria y el prurito ocasionados por el consumo de algún alérgeno alimentario. Debe considerarse que su efecto suele ser más lento que el de otros medicamentos utilizados en esta condición alérgica.^{130,131}

Por otro lado, los glucocorticoides no suelen utilizarse durante la fase aguda de la alergia alimentaria, ya que su efecto es lento y su efectividad no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo en anafilaxia secundaria a alérgenos alimentarios. Sin embargo, su utilidad en otros padecimientos alérgicos como la rinitis o el asma en fases no agudas de la enfermedad deriva de sus funciones antiinflamatorias mediante la inhibición de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1 (que pueden ser activados por citocinas proinflamatorias) y la regulación de muchos genes sobreexpresados durante el proceso alérgico.¹³² Con base en su mecanismo de acción, su uso podría prevenir las reacciones tardías de la alergia a los alimentos.

Finalmente, la epinefrina es una opción de rápido efecto, indicada sobre todo en los cuadros de anafilaxia. Es un agonista del sistema adrenérgico y su acción recae sobre la disminución del edema de mucosas e inducción de broncodilatación, vasoconstricción y efectos musculares y cardíacos específicos (actividad cronotropa/ionotropa positiva).^{133,134}

Leonard Noon fue el primer científico en notar que luego de administrar extractos de pólenes en concentraciones crecientes a individuos con rinitis alérgica, las manifestaciones de la patología desaparecían. En su artículo "Prophylactic inoculation against hay fever", publicado en *The Lancet*, Noon demostró que la sensibilidad al alérgeno se reduce solo con la dosis y la frecuencia correctas, de lo contrario se ocasiona la exacerbación del problema.¹³⁵ Lo anterior originó uno de los principales y más frecuentes tratamientos de la alergia alimentaria: la inmunoterapia desensibilizante.

Diversos trabajos de investigación han permitido comprender algunos de los mecanismos efectores de dicho tratamiento: existe una desviación del perfil Th2 al Th1, cambio de isotipo de anticuerpos IgE a IgG4 o IgA e incremento de la actividad de los linfocitos Treg, entre otros. Sin embargo, se necesitan más estudios que permitan diseñar protocolos más efectivos e inocuos para el paciente, adaptados a las diferentes variantes de la inmunoterapia: oral, sublingual o epicutánea.¹³⁶

Un tratamiento altamente efectivo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el asma alérgica ha sido el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que evita la unión de la IgE a sus receptores de baja y alta afinidad, dismi-

nuye la expresión de los mismos, la presentación de los alérgenos por las células dendríticas, así como la liberación de los mediadores de los mastocitos y basófilos, principalmente.¹³⁷ En los últimos años, este tratamiento se ha estudiado en la alergia alimentaria y se ha observado mejoría en la tolerancia a mayores cantidades de alérgeno,^{138,139} aunque, se han obtenido mejores resultados cuando se combina con la inmunoterapia desensibilizante.¹⁴⁰

Como se mencionó, los microorganismos desempeñan un papel importante en la inducción de la tolerancia en la mucosa intestinal, lo que plantea el uso potencial de probióticos como tratamiento profiláctico o terapéutico en las alergias alimentarias. Aunque el efecto benéfico de los probióticos ha sido probado en otros padecimientos alérgicos, es importante realizar estudios que demuestren su eficacia en las alergias a los alimentos mediadas por IgE.

En general, los probióticos pueden ejercer efectos inmunorreguladores en numerosos puntos del proceso alérgico, modulando la acción de células presentadoras de antígeno y de linfocitos B y favoreciendo el sesgo del perfil regulador en el microambiente mucoso intestinal, además de incidir directamente en el mantenimiento de una barrera intestinal intacta.¹⁴¹ Se ha reportado que la administración oral de *Bifidobacterium infantis* en un modelo murino de alergia a OVA origina sobrerregulación de los géneros *Coprococcus* y *Rikenella*, logrando a su vez disminuir los síntomas, los niveles de IgE e IgG1 séricas alérgeno-específicas, así como la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 por los esplenocitos en respuesta a la OVA.¹⁴²

En otro modelo murino de alergia a la OVA, la administración oral de *Lactococcus lactis* NCC 2287 redujo las manifestaciones alérgicas mediante la disminución en los niveles de citocinas del perfil Th2, principalmente IL-13 y eotaxina-1.¹⁴³ Además, la coadministración de *Lactobacillus rhamnosus* con el alérgeno por inmunoterapia oral, potencia la tolerancia inducida en niños alérgicos.¹⁴⁴

Debido a la importancia de las citocinas en el desencadenamiento de las alergias alimentarias, otra opción propuesta es el uso de anticuerpos anticitocinas. Se ha sugerido que el uso de anticuerpos que bloquean algunas citocinas clave del perfil alérgico, como IL-4 e IL-13, mejora algunos estados alérgicos como el asma o la dermatitis atópica; los anticuerpos son más efectivos al utilizarlos contra varias citocinas simultáneamente, debido a los mecanismos redundantes entre estas.¹⁴⁵ Aun cuando las mismas citocinas están presentes en la fisiopatología alérgica alimentaria, hay que demostrar su eficacia en este contexto. Uno de los anticuerpos más prometedores y que se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 controlado con placebo es el anticuerpo monoclonal etokimab, dirigido contra la IL-33, debido a la importancia de esta citocina en el desarrollo de la patología.^{146,147}

Por último, entre los tratamientos más novedosos se encuentra la exposición a los alérgenos mediante vacunas de ADN, que busca desviar la respuesta inmune hacia el perfil Th1. Algunas de estas vacunas se encuentran en la fase 1 de su estudio clínico.^{148,149}

Conclusiones

La alergia alimentaria es una patología compleja con numerosos factores idiosincráticos que hacen difícil de abordar. Durante las últimas décadas, su incidencia se ha incrementado y, aunque en la mayoría de los casos no resulta mortal, disminuye la calidad de vida del paciente y ocasiona costos importantes al sistema de salud y a las familias. El entendimiento de las características alérgicas de algunos alimentos y de los mecanismos inmunológicos que subyacen a la fisiopatología de la alergia alimentaria es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas. El objetivo de las nuevas terapias debe centrarse en limitar el daño orgánico y reinstaurar un estado de tolerancia inmunológica en el individuo, de forma que se logre un mayor control de la enfermedad y de su sintomatología, evitando así el uso de tratamientos de emergencia.

Referencias

1. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824. DOI: 0.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
2. Burks WA, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Sampson HA, et al. NIAID-sponsored 2010 Guidelines for Managing Food Allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128(5):955-965. DOI: 10.1542/peds.2011-0539

3. Muraro A, Werfel T, Hoffman-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Cardona V, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025. DOI: 10.1111/all.12429
4. Fiochi A, Fierro V. Food Allergy. Suiza: World Allergy Organization; 2019. Disponible en: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>
5. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549-1555. DOI: 10.1542/peds.2009-1210
6. Schneider-Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop J, et al. Diagnosing and managing common food allergies. *JAMA*. 2010;303(18):1848-1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582
7. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. *JAMA Pediatr*. 2013;167(11):1026-1031. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2376
8. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int*. 2015;64(4):332-343. DOI: 10.1016/j.alit.2015.06.009
9. Moreno FJ. Gastrointestinal digestion of food allergens: effect on their allergenicity. *Biomed Pharmacoter*. 2007;61(1):50-60. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.10.005
10. Croote D, Quake SR. Food allergen detection by mass spectrometry: the role of systems biology. *NPJ Syst Biol Appl*. 2016;2:16022. DOI: 10.1038/npjbsa.2016.22
11. Carvajal-Urueña I, Díaz-Vásquez C, Cano-Garcinuño A, García-Merino A, Bernabé M, Pascual-Pérez JM, et al. Perfil de sensibilización alérgica en niños de 0 a 5 años con sibilancias o dermatitis atópica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(1):30-41. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.011
12. Manea I, Ailenei E, Deleanu D. Overview of food allergy diagnosis. *Clujul Med*. 2016;89(1):5-10. DOI: 10.15386/cjmed-513
13. Agodokpessi G, Dossou-Yovo S, Hountohotegbe T, Panou M, Djogbessi D, Bigot C, et al. Évaluation de la sensibilisation à 3 trophallergènes courants chez les enfants suivis pour asthme et ou rhinite allergique en Afrique subsaharienne: étude comparée du prick-test et du dosage des IgEs à Cotonou, Bénin. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(5):361-366. DOI: 10.1016/j.reval.2017.08.009
14. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL. Allergenic foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(Suppl 1):69-89. DOI: 10.1080/10408399609527760
15. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Felice GD, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1005-1111. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70171-5
16. Bannon GA. What makes a protein an allergen? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(1):43-46. DOI: 10.1007/s11882-004-0042-0
17. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1399-1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.019
18. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58(4):485-491. DOI: 10.2332/allergolint.09-RAI-0136
19. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27-36. DOI: 10.1067/mai.2000.106929
20. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-1090. DOI: 10.1111/all.12666
21. Lorenz A-R, Scheurer S, Vieths S. Food allergens: molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:18-29. DOI: 10.1159/000371647
22. Schöll I, Jensen-Jarolim E. Allergenic potency of spices: hot, medium hot, or very hot. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;135(3):247-261. DOI: 10.1159/000081950
23. Hauser M, Rotulas A, Ferreira F, Matthias E. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):1. DOI: 10.1186/1710-1492-6-1

24. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai HJ, Liu X, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun.* 2015;6:6304. DOI:10.1038/ncomms7304
25. Hong X, Ladd-Acosta C, Hao K, Sherwood B, Ji H, Keet CA, et al. Epigenomewide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):908-911. DOI:10.1016/j.jaci.2016.01.056
26. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1187-1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.036
27. Smith PK, Masilamani M, Li XM, Sampson HA. The false alarm hypothesis: food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):429-437. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.040
28. Yu JE, Mallapaty A, Miller RL. It's not just the food you eat: environmental factors in the development of food allergies. *Environ Res.* 2018;165:118-124. DOI: 10.1016/j.envres.2018.03.028
29. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, et al. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):11-19. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.005
30. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, Mendez-de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6 Suppl 3):71-76. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61664-x
31. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-137. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.037
32. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. DOI: 10.1186/s12887-016-0673-z
33. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):196-203. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.024
34. Sicherer SJ, Wood RA, Stablein D, Lindblad R, Wesley A, Liu AH, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1191-1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.036
35. Loibichler C, Pichler J, Gerstmayr M, Bohle B, Kist H, Urbanek R, et al. Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused in vitro. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(11):1546-1551. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01479.x
36. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA.* 2001;285(13):1746-1748. DOI: 10.1001/jama.285.13.1746
37. Metcalfe JR, Marsh JA, D'Vaz N, Geddes DT, Lai CT, Prescott SL, et al. Effects of maternal dietary egg intake during early lactation on human milk ovalbumin concentration: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(12):1605-1613. DOI: 10.1111/cea.12806
38. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259-1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
39. Pfefferle PI, Renz H. Microbial exposure and onset of allergic diseases-potential prevention strategies? *Allergol Int.* 2014;63(1):3-10. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0671
40. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159(4):1739-1745.
41. Marrs T, Bruce KD, Logan K, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):311-320. DOI: 10.1111/pai.12064
42. Molloy J, Allen K, Collier F, et al. The potential link between gut microbiota and IgE mediated food allergy in early life. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):7235-7256. DOI: 10.3390/ijerph10127235
43. Love BL, Mann JR, Hardin JW, Lu ZK, Cox X, Amrol D. Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:41. DOI: 10.1186/s13223-016-0148-7

44. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):236-244. DOI: 10.1111/cea.12807
45. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(4):150-160. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i4.150
46. De Santis S, Cavalcanti E, Mastronardi M, Jirillo E, Chieppa M. Nutritional keys for intestinal barrier modulation. *Front Immunol*. 2015;6:612. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00612
47. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(11):799-809. DOI: 10.1038/nri2653
48. Colegio OR, van Itallie C, Rahner C, Anderson JM. Claudin extracellular domains determine paracellular charge selectivity and resistance but not tight junction fibril architecture. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284(6):C1346-C1354. DOI: 10.1152/ajpcell.00547.2002
49. Chirido FG, Millington OR, Beacock-Sharp H, Mowat AM. Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria. *Eur J Immunol*. 2005;35(6):1831-1840. DOI: 10.1002/eji.200425882
50. Pérez-López A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(3):135-148. DOI: 10.1038/nri.2015.17
51. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, Gómez-Perdiguero E, Geissmann F, Henri S, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*. 2014;15(10):929-937. DOI: 10.1038/ni.2967
52. Takada Y, Hisamatsu Y, Kamada N, Kitazume MT, Oshima Y, Saito R, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 contributes to gut homeostasis and intestinal inflammation by composition of IL-10-producing regulatory macrophage subset. *J Immunol*. 2010;184(5):2671-2676. DOI: 10.4049/jimmunol.0804012
53. Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol*. 2007;8(10):1086-1094. DOI: 10.1038/ni1511
54. Hyung KE, Moon BS, Kim B, Kim B, Park ES, Hwang KW. *Lactobacillus plantarum* isolated from kimchi suppress food allergy by modulating cytokine production and mast cells activation. *J Funct Foods*. 2017;29:60-68. DOI: 10.1016/j.jff.2016.12.016
55. Harrison OJ, Powrie FM. Regulatory T cells and immune tolerance in the intestine. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(7):a018341. DOI: 10.1101/cshperspect.a018341
56. Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*. 2007;204(8):1757-1764. DOI: 10.1084/jem.20070590
57. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2007;204(8):1775-1785. DOI: 10.1084/jem.20070602
58. Ruiter B, Shreffler WG. The role of dendritic cells in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):921-928. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.080
59. Curotto-de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Shen S, et al. Adaptive Foxp3 β regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity*. 2008;29(1):114-126. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.010
60. Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, Fontenot J, Castelli L, Ye X, et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity*. 2008;28(4):546-558. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.017
61. Weiss JM, Bilate AM, Gobert M, Ding Y, Curotto-de Lafaille MA, Xiong H, et al. Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3+ T Reg cells. *J Exp Med*. 2012;209(10):1723-1742. DOI: 10.1084/jem.20120914
62. Bandeira A, Mota-Santos T, Itohara S, Degermann S, Heusser C, Tonegawa S, et al. Localization of gamma/delta T cells to the intestinal epithelium is independent of normal microbial colonization. *J Exp Med*. 1990;172(1):239-244. DOI: 10.1084/jem.172.1.239

63. Crabbe PA, Bazin H, Eyssen H, Heremans JF. The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing Iga in the gut. the germ-free intestinal tract. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1968;34(4):362-375. DOI: 10.1159/000230130
64. Mcdermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2014;142(1):24-31. DOI: 10.1111/imm.12231
65. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(27):12204-12209. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
66. Cao S, Feehley TJ, Nagler CR. The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4258–4266. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.04.026
67. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res.* 2011;31(1):61-75. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.01.001
68. Yoo Y, Persanowski MS. Allergic sensitization and the Environment: Latest Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(10):465. DOI: 10.1007/s11882-014-0465-1
69. Van Ree R, Hummelshøj L, Plantinga M, Poulsen LK, Swindle E. Allergic sensitization: host-immune factors. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):12. DOI: 10.1186/2045-7022-4-12
70. Fox DE, Lack G. Peanut allergy. *Lancet.* 1998;352(9129):741. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)60863-X
71. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331-1336. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.032
72. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2014;45(1):255-264. DOI: 10.1111/cea.12406
73. Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaaratchy RJ, Holloway JW, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):876-882. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.033
74. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):345-350. DOI: 10.1038/jid.2013.298
75. Thyssen JP, Tang L, Husemoen LL, Stender S, Szecsi PB, Menné T, et al. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1375-1378. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.001
76. Crespo JF, Rodríguez J, Vives R, James JM, Reaño M, Daroca P, et al. Occupational IgE-mediated allergy after exposure to lupin seed flour. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):295-297. DOI:10.1067/mai.2001.116860
77. Leser C, Hartmann AL, Praml G, et al. The “egg-egg” syndrome: occupational respiratory allergy to airborne egg proteins with consecutive ingestive egg allergy in the bakery and confectionery industry. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11(2):89-93.
78. Castells MC, Pascual C, Esteban MM, Ojeda JA. Allergy to white potato. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(6):1110-1114. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90258-7
79. Vargiu A, Vargiu G, Locci F, del Giacco S, del Giacco GS. Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy.* 1994;49(5):386-387. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb02287.x
80. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Gaiaschi A, Terracciano L, Martelli A. Anaphylaxis to rice by inhalation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):193-195. DOI: 10.1067/mai.2003.12
81. Gabriel MF, González-Delgado P, Postigo I, Fernández J, Soriano V, Cueva B. From respiratory sensitization to food allergy: anaphylactiques reaction alter ingestion of mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Med Mycol Case Rep.* 2015;8:14-16. DOI: 10.1016/j.mmcr.2015.02.003
82. Shpacovitch V, Feld M, Hollenberg MD, Luger TA, Steinhoff M. Role of protease-activated receptors in inflammatory responses, innate and adaptative immunity. *J Leukoc Biol.* 2008;83(6):1309-1322. DOI: 10.1189/jlb.0108001

83. Kong W, McConalogue K, Khitin LM, Hollenberg MD, Payan DG, Böhm SK, et al. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(16):8884-8889. DOI: 10.1073/pnas.94.16.8884
84. Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem.* 2005;280(36):31936-31948. DOI: 10.1074/jbc.M506338200
85. Tordesillas L, Goswami R, Benedé S, Grishina G, Dunkin D, Maleki SJ, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4965-4975. DOI: 10.1172/JCI75660
86. Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, Charlop-Powers Z, Grishina G, Yoo S, et al. The major glycoprotein allergen from arachis hypogaea, Ara H 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol.* 2006;177(6):3677-3685. DOI: 10.4049/jimmunol.177.6.3677
87. Amsem D, Blander JM, Lee GR, Tanigaki K, Honjo T, Flavell R. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell.* 2004;117(4):515-526. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00451-9
88. Tindemans I, Lukkes M, de Bruijn MJW, Li BWS, van Nimwegen M, Amsen D, et al. Notch signaling in T cells is essential for allergic airway inflammation, but expression of Notch ligands Jagged1 and Jagged2 on dendritic cells is dispensable. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1079-1089. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.046
89. Yamashita M, Ukai-Tadenuma M, Miyamoto T, Sugaya K, Hosokawa H, Hasegawa A, et al. Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J Biol Chem.* 2004;279(26):26983-26990. DOI: 10.1074/jbc.M403688200
90. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for the development of Th2 cells. *Immunity.* 1996;4(3):313-319. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80439-2
91. Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, Flader K, Goncharova S, Boudreau JE, et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):187-200. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.002
92. Croft M, So T, Duan W, Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T cell biology and immune disease. *Immunol Rev.* 2009;229(1):173-191. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00766.x
93. Han H, Roan F, Johnston LK, Smith DE, Bryce PJ, Ziegler SF, et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2):394-403. DOI: 10.1038/mi.2017.61
94. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The reevaluation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):721-732. DOI: 10.1038/nri1181
95. Coëffier M, Lorentz A, Manns MP, Bischoff SC. Epsilon germ-line and IL-4 transcripts are expressed in human intestinal mucosa and enhanced in patients with food allergy. *Allergy.* 2005;60(6):822-827. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00782.x
96. Valdahon M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, et al. Transforming growth factor- β "reprograms" the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol.* 2008;9(12):1341-1346. DOI: 10.1038/ni.1659
97. Chen CY, Lee JB, Liu B, Ohta S, Wang PY, Mugge L, et al. Induction of Interleukin-9-producing mucosal mast cells promotes susceptibility to IgE-mediated experimental food allergy. *Immunity.* 2015;43(4):788-802. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.020
98. Xie J, Lotoski LC, Chooniedass R, Su RC, Simons ER, Liem J, et al. Elevated antigen-driven IL-9 responses are prominent in peanut allergic humans. *PLoS One.* 2012;7(10):e45377. DOI: 10.1371/journal.pone.0045377
99. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:579-628. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141103
100. André F, André C, Colin L, et al. IgE in stools as indicator of food sensitization. *Allergy.* 1995;50(4):328-333. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb01156.x

101. Belut D, Moneret-Vautrin DA, Nicolas JP, Grilliat GP. IgE levels in intestinal juice. *Digest Dis Sci.* 1980;25(5):323-332. DOI: 10.1007/bf01308055
102. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.017
103. Yu LCH. The epithelial gatekeeper against food allergy. *Pediatr Neonatol.* 2009;50(6):247-254. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60072-3
104. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):310-315. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283036a90
105. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):549-551. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.045
106. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol.* 2008;98:85-120. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)00403-3
107. Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U. The SNARE machinery in mast cell secretion. *Front Immunol.* 2012;3:143. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00143
108. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(6):440-452. DOI: 10.1038/nri2782
109. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: A neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(1):9-13. DOI: 10.1038/nri2458
110. Sur R, Cavender D, Malaviya R. Different approaches to study mast cell functions. *Int Immunopharmacol.* 2007;7(5):555-567. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.01.009
111. Gurish MF, Austen KF. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity.* 2012;37(1):25-33. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.003
112. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The immunology of food allergy. *J Immunol.* 2014;192(6):2529-2534. DOI: 10.4049/jimmunol.1303026
113. Brandt EB, Strait RT, Hershko D, Wang Q, Muntel EE, Scribner TA, et al. Mast cells are required for experimental oral allergen-induced diarrhea. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1666-1677. DOI: 10.1172/JCI19785
114. Valeur J, Lappalainen J, Rita H, Lin AH, Kovanen PT, Berstad A, et al. Food allergy alters jejunal circular muscle contractility and induces local inflammatory cytokine expression in a mouse model. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:33. DOI: 10.1186/1471-230X-9-33
115. Vaz NM, de Souza CM, Hornbrook MM, Hanson DG, Lynch NR. Sensitivity to intravenous injections of histamine and serotonin in inbred mouse strains. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1977;53(6):545-554. DOI: 10.1159/000231796
116. Boesiger J, Tsai M, Maurer M, Yamaguchi M, Brown LF, Claffey KP, et al. Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of Fcε receptor I expression. *J Exp Med.* 1998;188(6):1135-1145. DOI: 10.1084/jem.188.6.1135
117. Ausucua M, Dublin I, Echebarria MA, Aguirre JM. Oral allergy syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(11):e568-e572. DOI: 10.4317/medoral.14.e568.
118. Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):249-260. DOI: 10.1016/j.iac.2007.03.013
119. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Glossoon-Byers NL, Akhter N, Zhou B, et al. Th9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;36(2):433-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.021
120. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med.* 2008;205(4):897-913. DOI: 10.1084/jem.20071046
121. Kouru T, Takatsu K. IL-5 and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol.* 2009;21(12):1303-1309. DOI: 10.1093/intimm/dxp102

122. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: The basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120-1131. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.006
123. Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Int Immunol*. 2017;29(6):247-261 DOI:10.1093/intimm/dxx040
124. Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after sensitization to milk antigen. *Am J Physiol*. 1994;267(6 Pt 1):G1087-G1093. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1087
125. Liu S, Hu HZ, Gao N, Gao C, Wang G, Wang X, et al. Neuroimmune interactions in guinea pig stomach and small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;284(1):G154-G164. DOI: 10.1152/ajpgi.00241.2002
126. van Geldre LA, Lefebvre RA. Interaction of NO and VIP in gastrointestinal smooth muscle relaxation. *Curr Pharm Des*. 2004;10(20):2483-2497. DOI: 10.2174/1381612043383890
127. Xu YS, Wasserman SB, Wasserman S, Connors L, Stawiariski K, Kastner M. Food allergy management from the perspective of patients or caregivers, and allergists: a qualitative study. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):30. DOI: 10.1186/1710-1492-6-30
128. Sampson HA, Aceves S, Bock A, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-1025. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.013
129. Richard S, Tang M. Pharmacological management of acute food-allergic reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:96-105. DOI: 10.1159/000374080
130. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Franklin-Adkinson N, Bock A, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
131. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. *Aust Prescr*. 2018;41(2):41-45. DOI: 10.18773/austprescr.2018.013
132. Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(10):928-936. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x
133. Sicherer SH, Simons FE, Section on Allergy and Immunology, Academy of Pediatrics. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*. 2007;119(3):638-646. DOI: 10.1542/peds.2006-3689
134. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Ellis A, et al. Anaphylaxis: a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):341-384. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
135. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177(4580):1572-1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
136. Licari A, Manti S, Marseglia A, Brambilla I, Votto M, Castagnoli R, et al. Food Allergies: Current and future treatments. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):120. DOI: 10.3390/medicina55050120
137. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, Hamilton RG, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;158(3):1438-1445.
138. Sampson HA, Leung DYM, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1309-1310. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.051
139. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1123-1129. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.039
140. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622-1624. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.009

141. Castelazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Caimmi D, et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. DOI: 10.1186/1824-7288-39-47
142. Yang B, Xiao L, Liu S, Liu X, Luo Y, Ji Q, et al. Exploration of the effect of probiotics supplementation on intestinal microbiota of food allergic mice. *Am J Transl Res.* 2017;9(2):376-385.
143. Zuercher AW, Weiss M, Holvoet S, Moser M, Moussu H, Horiot S, et al. *Lactococcus lactis* NCC 2287 alleviates food allergic manifestations in sensitized mice by reducing IL-13 expression specifically in the ileum. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:485750. DOI: 10.1155/2012/485750
144. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):737-744. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.034
145. Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;47(3):261-270. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0080TR
146. Placebo-controlled study to investigate ANB020 activity in adult patients with peanut allergy. *ControlTrials.gov* [sitio web]. 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02920021>
147. Bauer RN, Manohar M, Singh AM, Jay DC, Nadeau KC. The future of biologics: applications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):312-323. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1908
148. Su Y, Romeu-Bonilla E, Anagnostou A, Fitz-Patrick D, Hearl W, Heiland T. Safety and long-term immunological effects of CryJ2-LAMP plasmid vaccine in Japanese red cedar atopic subjects: a phase I study. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(12):2804-2813. DOI: 10.1080/21645515.2017.1329070
149. Sampath V, Sindher SB, Zhan W, Nadeau KC. New treatment directions in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(3):254-262. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.004