

## Alergia a mariscos

**M<sup>a</sup> Ángeles Rico Díaz<sup>1</sup>, Elena Laffond Yges<sup>2</sup>, Flor Martín Muñoz<sup>3</sup>,  
Elena Alonso Lebrero<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Alergia, Hospital Juan Canalejo, A Coruña. <sup>2</sup> Servicio de Alergia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>3</sup> Servicio de Alergia, Hospital Infantil La Paz, Madrid. <sup>4</sup> Servicio de Alergia, Hospital Infantil Gregorio Marañón, Madrid.

### Introducción

Marisco es un término de carácter popular que se aplica a aquellos animales invertebrados, acuáticos, generalmente marinos, comestibles, provistos de un exoesqueleto rígido y susceptibles de ser comercializados para el consumo humano.<sup>1</sup>

El ser humano ha comido mariscos al igual que otros alimentos marinos desde los tiempos prehistóricos.

Actualmente, debido a su alto valor nutritivo y a la preocupación por mantener una dieta saludable, ha aumentado mucho su consumo. Paralelamente, este hecho ha dado lugar a un aumento en la aparición de reacciones adversas producidas por su ingestión y manipulación, tanto entre los consumidores como entre los trabajadores de las industrias derivadas expuestos a los mismos.<sup>2,3</sup>

Los mariscos son animales invertebrados pertenecientes a los diferentes *phylum* de los *Eumetazoa* (tabla 1).

El *phylum Artropoda* (del griego *arthron*, unión y *pous / podo*, pie, patas articuladas) es el más extenso del reino animal, pues comprende más de las tres cuartas partes de las especies conocidas. Se encuentra en todo el mundo y reúne más de 1,3 millones de clases diferentes. Se ha estimado que hay seis millones de especies de artrópodos, el 90% de los cuales pertenecen a la clase de los insectos. Contienen un exoesqueleto que se formó por el depósito en la cutícula blanda de una capa adicional de proteínas y un polisacárido, la quitina. Debido a su extensión y ubicuidad, son la fuente de alergenios más importante y existen para el hombre todas las posibles rutas de exposición con probabilidad de compartir antígenos comunes.<sup>1,4</sup>

**TABLA 1**  
**Animales invertebrados: Eumetazoa**

**\*PHYLUM MOLLUSCA**

**Clase**

**Gasteropoda**

- *HELIX ASPERSA*  
caracol de tierra
- *PATELLA SPP*  
lapas
- *HALIOTIS*  
oreja de mar

**Bivalva o pelecipoda**

- *RUDITAPES DECUSSATUS*  
almeja
- *MYTILUS EDULIS*  
mejillón
- *PECTEN MAXIMUS*  
vieira

**Cephalopoda**

- *OCTOPUS VULGARIS*  
pulpo
- *SEPIA OFFICIALIS*  
sepia
- *TODARODES PACIFICUS*  
calamar

**\*PHYLUM ARTROPODA**

**Subphylum**

**Chelicerata**

- Clase *ARACHNIDA*  
orden *ACARI*  
ácaros

**Uniramia**

- Clase *INSECTA*  
*BLATELLA*  
cucaracha

**Crustacea**

- Clase *MALACOSTRACA*  
orden *DECAPODA*

**Macruros nadadores**

- *PENAEUS, METAPENAEUS*  
gamba

**Macruros marchadores**

- *HOMARUS, PALINURUS, SCYLLARIDES*  
langosta, bogavante, santiaguino
- *NEPHROPS NORVEGICUS*  
cigala

**Brachyura**

- *CANCER PAGURUS*  
buey de mar
- *MAJA*  
centollo
- *NECORA PUBER*  
nécora
- *ASTACIDEA*  
cangrejo río

- Clase *CIRRIPEDIA*, orden *THORACICA*: *POLLICIPES*  
percebe

**\*PHYLUM ECHINODERMATA**

erizos

## Definición

Definimos la alergia al marisco como las reacciones adversas de mecanismo inmunológico producidas por estos alimentos.

## Prevalencia

El marisco pertenece al grupo de los alimentos causales de más del 90% de las reacciones alérgicas desencadenadas por su ingestión.<sup>5</sup>

La prevalencia exacta no se conoce, pero crustáceos y moluscos son considerados la principal causa de alergia a alimentos en el adulto. En EE.UU. más de 250.000 personas han presentado o tienen riesgo de presentar reacciones alérgicas con la exposición al marisco.<sup>6</sup>

La alergia al marisco y a alguno en particular es frecuente entre las poblaciones que lo consumen habitualmente, como ocurre con las gambas y cangrejos en EE.UU.; crustáceos (incluido el percebe) y moluscos (lapas, calamares, pulpo) en España; orejas de mar en Sudáfrica y cefalópodos (calamar, pulpo) en Japón.

La prevalencia de alergia al marisco es mayor entre la población adulta que en la infantil. En ésta, cuando aparece, suele ser persistente.<sup>7</sup>

Según los resultados de una encuesta con multirrespuestas enviadas por correo, de una muestra aleatorizada de 273 alumnos de 2.082 escuelas públicas en EE.UU. y sobre una población escolar estimada de 66.598, el 1,7% de los escolares referían ser alérgicos a algún alimento. El marisco ocupaba el cuarto lugar como alimento responsable (28%).<sup>8</sup>

Una encuesta de población menor de 60 años realizada en Francia, con una muestra representativa de toda la población a una escala 1/1.000, dio como resultado una prevalencia de alergia a alimentos del 1,8%. Los crustáceos ocupaban el tercer lugar entre los alimentos implicados.<sup>9</sup>

En Sudáfrica no se conoce la prevalencia de alergia a alimentos. Sin embargo, según los datos aportados por Lopata y colaboradores, en una población de alérgicos a alimentos de origen marino, los más frecuentemente implicados son, en primer lugar, los crustáceos, seguidos de los moluscos y, en tercer lugar, los pescados.<sup>10</sup>

El marisco es también causa frecuente de alergia a alimentos en Asia.<sup>7</sup>

En España, según los resultados del estudio epidemiológico Alergológica 92, el marisco es la causa del 8% de la alergia a alimentos y ocupa el sexto lugar entre los alimentos implicados (IC: 4-14%).<sup>12</sup> Castillo y colaboradores encuentran en Gran Canaria una prevalencia del 1,6% de alergia a alimentos en el área de población de mayores de cinco años. El marisco es el alimento causal en primer lugar (53%) y, dentro de éste, los crustáceos son los más frecuentes.<sup>11</sup> Pascual y colaboradores, en una población de 3.205 niños menores de 15 años, encontraron una prevalencia de alergia a crustáceos y moluscos del 6,5%.<sup>13</sup>

## Patogenia

La naturaleza de la mayoría de las reacciones adversas tras la exposición al marisco, junto con el patrón de temporalidad de inicio de las mismas, son sugestivos de una pato-

génesis inmunológica mediada por IgE. Se ha demostrado la existencia de IgE específica por pruebas cutáneas o determinaciones séricas para el marisco sospechoso, y la reproducción de los síntomas típicos en la prueba de provocación doble ciego frente a placebo, tanto para crustáceos como para moluscos.

Daul encontró, en un estudio realizado a 33 pacientes con reacciones adversas por la ingestión de gambas, que el 89% de éstos, en los que comprobó la reacción por prueba de provocación doble ciego frente a placebo, presentaban pruebas cutáneas positivas para gambas.<sup>6,15,16</sup> Esto mismo se ha documentado para gamba (*Penaeus aztecus*, *Penaeus setiferus*),<sup>16,20</sup> percebe (*Pollicipes cornucopiae*),<sup>21</sup> langosta (*Panulirus stimpsoni*, *Panulirus argus*, *Homarus americanus*),<sup>20,22</sup> cangrejo (*Charybdis feriatus*, *Callinectes sapidus*),<sup>20,23</sup> langostino (*Procambarus clarkii*),<sup>20</sup> cigala (*Nephrops norvegicus*),<sup>24</sup> calamar (*Todarodes pacificus*, *Loligo vulgaris*),<sup>25,26</sup> pulpo (*Octopus vulgaris*),<sup>25</sup> lapas (*Patella*),<sup>27</sup> orejas de mar (*Haliotis midae*),<sup>28</sup> ostra (*Crassostrea virginica*)<sup>20</sup> y almejas.<sup>17</sup>

Se consideran factores de riesgo de sensibilización:

- La exposición: Es el principal factor ambiental de riesgo relacionado con la aparición de una sensibilización alérgica a mariscos. La mayor prevalencia de alergia al marisco se da en aquellas poblaciones en las que el marisco forma parte de su dieta habitual. Aunque no existen publicaciones que informen acerca de diferencias en la prevalencia de reactividad a los alimentos de origen marino en las diferentes áreas geográficas, probablemente los individuos que viven en zonas costeras tengan una mayor prevalencia de alergia al marisco. Así, en EE.UU. es más frecuente en pacientes de la zona del Golfo Sur.<sup>6</sup> El marisco implicado dependerá de la cultura gastronómica local.<sup>6,21,25-28</sup>

- Atopia: Se ha visto en diferentes estudios una asociación estrecha entre la alergia al marisco y la presencia de atopia. Las reacciones alérgicas al marisco se pueden producir tanto en pacientes atópicos como no atópicos. La mayoría de los pacientes con alergia al marisco son atópicos y la atopia parece ser un factor de riesgo de expresividad clínica y en ellos son más frecuentes las reacciones más graves.<sup>16,18,25,27-30</sup>

Entre el marisco, los crustáceos son los más frecuentemente implicados.

## Alergenos

La gamba es el marisco más consumido en EE.UU. y el mejor estudiado desde el punto de vista alérgico.

Aunque el marisco contiene una gran variedad de proteínas, sólo unas pocas son alérgicas y la mayoría de ellas son glicoproteínas hidrosolubles, termoestables, con un Pm entre 10 y 100 kDa, y un punto isoeléctrico ácido.

Las especies de gambas *Penaeus* y *Metapenaeus* son los crustáceos cuyos alergenos han sido más ampliamente estudiados. Mediante técnicas de SDS-PAGE, se estudiaron las bandas proteicas de extractos crudos y cocidos de gambas y del agua de cocción, y se encontró que cualitativamente las bandas mostradas eran muy similares en los tres extractos.<sup>19</sup>

Hasta la actualidad, los alergenos del marisco se obtienen a partir de extractos crudos y cocidos de los distintos géneros y especies, y su reproductibilidad muestra gran variabilidad. De ahí la importancia de obtener alergenos de marisco purificados y bien caracterizados para mejorar el diagnóstico.

El marisco cocido retiene toda su alergenicidad y el agua de cocción contiene los mismos alérgenos.

El rendimiento de los extractos de marisco cocido para diagnóstico es mejor, quizá, con relación a que los alérgenos son proteínas muy termoestables y a que el calor produce cambios estructurales que originan un aumento de la exposición de los epitopos de unión a la IgE (tabla 2).<sup>29,31</sup>

Hoffman y colaboradores fueron los primeros en identificar y caracterizar parcialmente alérgenos de gamba. Aislaron el Antígeno II frente al cual mostraban IgE específica el 100% de un grupo de 11 pacientes alérgicos a gamba. Se trataba de una proteína termoestable de 38 kDa, con un punto isoeléctrico de 4,5 y un contenido del 4% de carbohidratos capaz de inhibir el 92% de un extracto de gamba. También aislaron el Antígeno I, de menor importancia, en el extracto de gamba crudo, termolábil, de 21 kDa, formado por un dímero de dos cadenas de polipéptidos.

Más tarde, Nagpal y colaboradores aislaron de la gamba *Penaeus indicus* el antígeno Sa-II, similar al Antígeno II, de 34 kDa, y otra proteína, asimismo termoestable, el antígeno Sa-I, de 8,2 kDa. Ambos antígenos, Sa-I y Sa-II, presentan una comunidad antigénica del 54%. Se especuló con la posibilidad de que Sa-I fuese un fragmento de Sa-II. Asimismo, aislaron otro antígeno, Sa-III, que caracterizaron como un RNAt, que no ha podido ser confirmado por otros investigadores.<sup>31</sup> Más tarde, se identificó el antígeno

**TABLA 2**  
**Alergenos descritos en gambas**

Autores	Nomenclatura	Pm kDa	Especie	Proteína	Antígenos
Hoffman	Antígeno-II	38			Mayor
Nagpal	Sa-II, Pen i 1	34	<i>Penaeus indicus</i>	Tropomiosina	Mayor
Daul	Pen a 1, Pen s 1	36	<i>P. setiferus</i> , <i>P. aztecus</i>	Tropomiosina	Mayor
Lin <sup>32</sup>	Par f 1	39	<i>Parapenaeus fissurus</i>		Mayor
Hoffman	Antígeno-I	21			Menor
Nagpal	Sa-I	8,2	<i>Penaeus indicus</i>		Menor
Nagpal	Sa III ¿?		<i>Penaeus indicus</i>	RNA-t	Menor
Daul <sup>3, 6, 50</sup>		20,42-45, 66-72	<i>P. setiferus</i> , <i>P. aztecus</i>		Menor
Lin <sup>32</sup>		86	<i>Parapenaeus fissurus</i>		Menor

Sa-II como la tropomiosina de la gamba *Penaeus indicus* y se le denominó Pen i 1, según la nomenclatura internacional (IUIS).<sup>49</sup>

Otras bandas proteicas alergénicas identificadas con unos Pm de 20, 42-45, 66-72, 86 kDa se unían a menos del 50% de los sueros de pacientes alérgicos a gamba.<sup>3-6-32-50</sup>

Se ha descrito la existencia de alérgenos específicos de especie. Algunos pacientes refieren tener síntomas sólo frente a una especie de gambas determinada. Se estudió esta posibilidad con gambas blancas *Penaeus setiferus* y gamba marrón *Penaeus aztecus*, por ser las más consumidas en la zona del Golfo Sur de EE.UU. Se encontró que 3 de 31 pacientes diagnosticados previamente de alergia a gambas reaccionaban sólo frente a un extracto de las dos especies de gambas y en los estudios de inhibición de RAST se comprobó esta reacción única. Esto sugiere la posibilidad de sensibilización a un único alérgeno, específico de especie, lo que podría explicar los síntomas intermitentes referidos por algunos pacientes. Hay que tener en cuenta esta posibilidad en los casos de historia clínicamente compatible con pruebas cutáneas, séricas y de provocación negativas.<sup>68</sup>

### **Cangrejo**

En el extracto de cangrejo nieve (*Chionoectes opilis*) se encontraron también alérgenos termoestables y termolábiles. Por SDS-PAGE-immunoblotting se aislaron 26 bandas en el extracto crudo y 18 en el extracto cocido capaces de unir IgE de los sueros de los pacientes alérgicos a cangrejo. Las bandas correspondientes a 14-15 kDa se unían al 77% de los sueros.<sup>6</sup> En 5 de los 18 sueros de pacientes alérgicos se encontraron con una única banda proteica de unión, correspondiente a 38-41 kDa, que podría representar la tropomiosina del cangrejo nieve.

Leung y colaboradores aíslan y caracterizan un alérgeno mayor, Cha f 1, en extractos crudo y cocido de cangrejo *Charybdis ferialus*. Su secuencia de aminoácidos demuestra que es una tropomiosina.

Lin y colaboradores encontraron, usando un extracto de cangrejo *Protunus trituberculatus*, una banda proteica alergénica similar.

### **Percebe (*Pollicipes cornuopiae*)**

Es un crustáceo que vive adherido a las rocas en la zona intermareal y que requiere aguas sobresaturadas de oxígeno, por lo que sólo se encuentra en las costas fuertemente batidas por el oleaje, como ocurre en parte de las costas gallegas. Muy apreciado en España, donde se han publicado los primeros casos de pacientes alérgicos a percebe, se ha encontrado, al enfrentar el suero de estos cinco pacientes mediante técnica de SDS-PAGE immunoblotting con los extractos de percebe crudo y cocido, que había dos bandas proteicas de unión con ambos extractos, de 37-39 kDa, correspondiente a las características de la tropomiosina, y de 58-68 kDa, que pudiera tratarse de un alérgeno específico del percebe, pues no ha sido descrito para otros crustáceos, aunque sí en moluscos (ostra *Crassostrea gigas*).<sup>21</sup>

### **Calamar**

Miyazawa y colaboradores aislaron de un extracto de calamar cocido, *Todarodes pacificus*, y en relación con un pool de sueros de pacientes con alergia a calamar, varias ban-

das proteicas. Se aisló la proteína de 39 kDa que se comportaba como alérgeno mayor, Tod p 1, y la secuencia de sus aminoácidos sugiere que se trata de una tropomiosina.<sup>26</sup>

### **Orejas de mar (*Haliotis midae*)**

Lopata y colaboradores estudiaron los extractos de orejas de mar crudo y cocido por SDS-PAGE immunoblotting con el suero de 38 pacientes alérgicos a orejas de mar. Encontraron dos proteínas que se comportaban como alérgenos mayores con pesos moleculares de 38 y 49 kDa termoestables. Al alérgeno de 45 kDa se le nombró Hal m 1. También se encontraron otros alérgenos de menor importancia, de peso molecular mayor de 50 kDa,<sup>28</sup> con un alto grado de reactividad cruzada con caracoles *Helix aspersa* y, en mucho menor grado, con mejillón negro *Mytilus galloprovincialis* y con cigala *Jasus lalandii*.<sup>28</sup>

### **Reactividad cruzada. Tropomiosina**

La tropomiosina parece ser la base de la reactividad cruzada entre alimentos y aeroalérgenos de origen animal, un importante y potencial panalérgeno entre los invertebrados.

Pertenece a una familia de proteínas muy conservadas con múltiples isoformas y gran homología entre ellas, aunque la procedencia de diferentes tejidos da lugar a diferencias estructurales. Desempeña un papel en la función contráctil de las células musculares como reguladora de la interacción del calcio y de la actina y miosina en el músculo estriado y cardíaco. Se encuentra tanto en células musculares como no musculares de todas las especies de vertebrados e invertebrados. En las células no musculares participa en su morfología y motilidad. En el músculo, forma una estructura helicoidal constituida por dos moléculas paralelas alfa-helicoidales enrolladas una en la otra formando un dímero en espiral.

Está presente en especies filogenéticamente muy distantes; el grado de homología y función similar es, en general, muy alto entre ellas.

Reese y colaboradores secuenciaron cuatro péptidos recombinantes del alérgeno mayor de la gamba marrón *Penaeus aztecus*, reactivos frente a IgE. Uno de ellos es prácticamente idéntico a la secuencia de unión con la IgE del alérgeno mayor de otra gamba, la *Penaeus indicus*. Concluyen que esta secuencia de aminoácidos de este péptido de la tropomiosina de la gamba es el lugar mayor de unión a la IgE específica y se ha visto que es acorde con la actividad alérgica de otras tropomiosinas.<sup>36</sup>

La tropomiosina es el alérgeno mayor para los crustáceos y puede justificar la reactividad cruzada clínica entre diferentes especies de crustáceos y moluscos<sup>15</sup> (tabla 3).

Se considera un panalérgeno que justifica la reactividad cruzada no sólo entre crustáceos<sup>49</sup> y entre éstos y moluscos,<sup>20</sup> sino también con otros artrópodos no comestibles tanto de la clase Arácnida -ácaros *Dermatophagoydes farinae*- como de la clase *Insecta* -mosquitos no picadores *Chironomidae*, mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, cucarachas *Periplaneta americana*<sup>36</sup>.

La tropomiosina de la gamba muestra una homología del 87% con la de la mosca de la fruta, ácaros y con helmintos y vertebrados, incluido el hombre, del 53-69%.<sup>3-34-35-50-51</sup>

Shanti y colaboradores, mediante una proteólisis limitada con tripsina del alérgeno Pen i 1, aislaron y caracterizaron dos péptidos que comprobaron que eran los péptidos mayores de unión a IgE entre los crustáceos y que mostraba una gran homología con los

correspondientes a la tropomiosina de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, pero comparados con los péptidos correspondientes de las tropomiosinas de levaduras y de animales vertebrados como pollo, conejo, vaca y hombre, comprobaron que no existe reactividad cruzada entre las tropomiosinas de especies filogenéticamente distantes.

La tropomiosina de los vertebrados no es alergénica.<sup>49</sup>

Con respecto a los ácaros *Dermatophagoydes pteronyssinus* y *farinae*, la tropomiosina Der p 10 y Der f 10 han sido aisladas purificadas y secuenciadas, muestran alta homología con la de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (76%) y con la tropomiosina de gamba, siendo la homología con la tropomiosina de moluscos menor (65%).

Con relación a los insectos, en cucarachas se ha clonado y secuenciado la tropomiosina en *Periplaneta americana* Per a 7 y muestra una homología del 80% con tropomiosina de *Dermatophagoydes* y gamba Met e 1.<sup>36</sup>

Algunos estudios encuentran que los pacientes alérgicos a mariscos presentan también alergia a pescados.<sup>10,18</sup> Se estudió la posibilidad de que se tratase de una reactividad cruzada, pero se concluyó que era una cosensibilización.<sup>18</sup>

**TABLA 3**  
**Alergeno mayor, tropomiosina de crustáceos y moluscos**

	Especie	Antígeno
Gamba	<i>Metapenaeis ensii</i> <sup>33</sup>	Met e 1
	<i>Penaeus aztecus</i> <sup>3</sup>	Pen a 1
	<i>Penaeus indicus</i> <sup>49</sup>	Pen i 1
	<i>Parapenaeus fissurus</i>	Par f 1
Langosta	<i>Panulirus stimpsoni</i> <sup>22</sup>	Pan s 1
	<i>Homarus americanus</i> <sup>22</sup>	Hom a 1
Cangrejo	<i>Charibdis feriatus</i> <sup>23</sup>	Cha f 1
Calamar	<i>Todarodes pacificus</i> <sup>26</sup>	Tod p 1
Oreja de mar	<i>Haliotis midae</i> <sup>26,34</sup>	Hal m 1
Ostra	<i>Crasostea gigas</i>	Cra g 1
Mejillón	<i>Mytilus edulis</i> <sup>34</sup>	

## Clínica

Las manifestaciones clínicas producidas en las reacciones adversas por mariscos son similares a las producidas por alergia a otros alimentos.

En muchos individuos sensibles pueden aparecer síntomas simplemente con la inhalación de los vapores de cocción o de las partículas desprendidas durante su manipulación (desconchado, corte, etc.).<sup>18,19</sup>

La edad de inicio de los síntomas suele ser entre la primera y la tercera década de la vida.<sup>16,25,30,48</sup>

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en los 15-120 minutos siguientes a la exposición. En pacientes alérgicos a moluscos (orejas de mar, lapas, sepia) con manifestaciones de tipo respiratorio y cutáneo, se han descrito inicios más tardíos, de hasta siete horas.<sup>10,16,48,65</sup> En ocasiones, es necesario la suma de otros factores asociados para que se desencadenen los síntomas (ejercicio físico, administración concomitante de AINE).

No se han realizado estudios clínicos amplios para determinar el alcance de la reactividad cruzada entre crustáceos.

La combinación de asociaciones entre los diferentes mariscos productores de reactividad clínica en un mismo paciente es variada.<sup>30</sup>

La situación clínica más frecuente es la sensibilización simultánea a varios crustáceos o a crustáceos y moluscos, pero se ha descrito alergia única a percebe con buena tolerancia del resto de los crustáceos,<sup>21</sup> alergia combinada a crustáceos y cefalópodos, a crustáceos y bivalvos,<sup>20,25,29</sup> o a cefalópodos y bivalvos.<sup>29</sup> Se ha descrito también alergia a gasterópodos: lapa, caracol de tierra sin reactividad cruzada con el resto de los mariscos<sup>27,38</sup> y resultados más variables con orejas de mar.<sup>28</sup>

Los síntomas sufridos por los pacientes atópicos y no atópicos son similares, pero los atópicos presentan con más frecuencia síntomas más graves. La mayoría de los pacientes alérgicos al marisco son atópicos<sup>6,30</sup> y el 80-85,4% están sensibilizados a ácaros.<sup>29,37,48</sup>

Los síntomas descritos son los siguientes (tabla 4):

<b>TABLA 4</b>				
<b>Frecuencia de síntomas en 33 pacientes alérgicos a gamba, según los resultados de la provocación doble ciego realizada por Daul y colaboradores<sup>16</sup></b>				
Síntomas	Urticaria Angioedema	Gastrointestinales	Respiratorios	Anafilaxia
Frecuencia	28%	14%	9%	7%

**Urticaria o angioedema** agudos son referidos como los síntomas más frecuentes tanto con crustáceos como con moluscos.<sup>16,29</sup>

La urticaria de contacto aguda local también ha sido descrita sobre todo con marisco crudo en los consumidores o trabajadores que lo manipulan y puede ser el resultado de la abrasión de la piel al manipular la concha quitinosa, por lo que puede resultar un *prick-prick* natural en pacientes sensibilizados o una puerta de entrada al organismo para los alérgenos del marisco.<sup>6,16,29,37</sup>

**Síndrome de alergia oral.** El prurito orofaríngeo es el síntoma más leve y el que refieren los pacientes con mayor frecuencia. Se inicia típicamente a los pocos minutos de la ingestión y cede espontáneamente en unos 20 minutos. En algunas ocasiones, puede ser el inicio de una reacción más grave si se aumenta la dosis del alimento, por lo que su importancia no debe ser minimizada. Se han comunicado casos de pacientes que en prueba de provocación oral controlada con placebo iniciaron síntomas de prurito orofaríngeo y evolucionaron en 60-90 minutos a un cuadro anafiláctico después de ser minimizada su importancia por el paciente y el personal sanitario.<sup>6</sup>

Daul encuentra en su estudio que el 70% refería prurito orofaríngeo bien solo o asociado a otros síntomas.<sup>16</sup>

Se ha descrito su inicio en algunos pacientes tras la instauración de inmunoterapia con ácaros.<sup>39</sup>

**Síntomas respiratorios.** Se ha demostrado en adultos tras pruebas de provocación oral con crustáceos (gambas).<sup>29</sup> Han sido descritos como los síntomas más frecuentes en alérgicos a moluscos (orejas de mar -*haliotis midae*-,<sup>28</sup> cefalópodos,<sup>6-25</sup> lapas,<sup>27,29</sup> caracol<sup>38</sup>). Es más frecuente en pacientes atópicos.

De todas formas, no es un síntoma frecuente, teniendo en cuenta, además, que la alergia a marisco se produce en una población mayoritariamente atópica. Probablemente, el tipo de marisco implicado y la patología atópica previa determinan la aparición o no de asma por el marisco.<sup>28,29</sup>

Oehling y colaboradores encuentran una relación entre el tipo de alimento implicado y una mayor frecuencia de síntomas del aparato respiratorio como principal órgano de choque. La mayoría de estos pacientes presentaban antecedentes personales de asma por aeroalergenos y antecedentes familiares de asma, independientemente de la edad. El 18,5% de los pacientes estudiados presentaba como único síntoma de su alergia a alimentos la clínica respiratoria, el 15,5% asma y 3% exclusivamente rinitis. Encuentran que el principal alimento implicado fue el caracol (el 100% de los pacientes que consultaban por alergia a caracol de tierra presentaban asma) y, en tercer lugar, el marisco.<sup>62</sup>

Los alergenos de mariscos aerosolizados durante su manipulación y preparación culinaria, provocan en algunos pacientes síntomas como rinoconjuntivitis y asma. Esta vía de exposición ha sido causa de asma profesional. En estos casos, la sensibilización respiratoria precede a los síntomas por alergia alimentaria.<sup>40,42</sup>

**Síntomas gastrointestinales.** Aparecen entre unos minutos y dos horas después de la ingestión. Cuando se presentan como únicos síntomas, pueden plantear el diagnóstico diferencial con reacciones adversas de tipo tóxico-infeccioso de mecanismo no inmunológico.<sup>60</sup>

**Síntomas anafilácticos.** Se han descrito con los mariscos sobre todo en pacientes atópicos.<sup>27,29,43</sup> Está descrita una anafilaxia fatal con cangrejo<sup>14</sup> y cuadros de anafilaxia con marisco inducida por el ejercicio y combinado con la administración conjunta de ácido acetilsalicílico.<sup>6,52</sup>

## Patología ocupacional producida por alergia al marisco

Con el aumento continuo en las últimas décadas del consumo de pescados y mariscos, se ha producido un incremento en las reacciones respiratorias de origen laboral entre los trabajadores.<sup>2</sup>

Las enfermedades laborales originadas en la industria alimentaria por la manipulación de mariscos incluyen manifestaciones respiratorias (rinitis, conjuntivitis, asma) y afecciones cutáneas (urticaria de contacto y dermatitis de contacto por proteínas).

Se ha demostrado que las proteínas de los mariscos se *aerosolizan* durante la manipulación industrial del marisco, lavado con chorros de agua o con aire a presión, cocción, corte, rotura de caparazón de patas y cuerpos, y que el agua de cocción o lavado contiene proteínas y líquidos corporales con capacidad alergénica.<sup>2,3,42,44,45</sup>

La mayoría de las asmas ocupacionales de los trabajadores expuestos a crustáceos se deben a un mecanismo alérgico mediado por IgE. Se han documentado sensibilizaciones primarias a través de la inhalación de los aerosoles generados y del contacto cutáneo directo, y se sospecha que también por la deglución de partículas<sup>44</sup> al manipular el marisco.<sup>2,40,41,46</sup>

La prevalencia de asma ocupacional debida a alimentos de origen marino varía entre el 1 y el 36%. Se ha encontrado una mayor prevalencia asociada a la exposición a los aerosoles de crustáceos con respecto a moluscos y pescados.<sup>2</sup>

Las enfermedades ocupacionales mejor estudiadas son las ocasionadas en la industria del cangrejo.<sup>46</sup> En dicho ámbito, Cartier y colaboradores encuentran la existencia de rinoconjuntivitis en el 18% de una muestra de 303 trabajadores y que un tercio de los mismos, además, desarrollarán asma.<sup>2,40,47</sup>

La rinoconjuntivitis y la dermatitis generalmente ocurren asociadas y suelen preceder al asma.<sup>40,46,47</sup> El asma suele ser de tipo inmediato y dual, aunque también puede ser retardada.<sup>42</sup>

Los factores de riesgo más importantes por parte de los trabajadores, asociados a una sensibilización alérgica mediada por la IgE y la aparición de clínica de asma, son la atopia y el hábito tabáquico. La atopia es un factor de riesgo asociado de una forma más clara a la sensibilización frente a moléculas de alto Pm en general y a ciertos alimentos marinos en particular, como son los mariscos.<sup>2,17,24</sup>

El desarrollo de los síntomas parece estar en relación con la intensidad, el tipo y la duración de la exposición, la potencia sensibilizante del alimento y la concentración ambiental del mismo.<sup>63</sup>

Cartier encontró que un tercio de los trabajadores con asma laboral por la manipulación de cangrejo presentan síntomas cutáneos y gastrointestinales con su ingestión, cuyo inicio es posterior a los síntomas respiratorios.<sup>44</sup>

Las lesiones cutáneas en los trabajadores de la industria alimentaria a menudo combinan varios mecanismos patogénicos, como el irritante y el alérgico, tanto de tipo inmediato como retardado e incluso infeccioso. Pueden coexistir varios tipos en un mismo paciente.<sup>2,53</sup> Se sabe que, en general, el 80% de la patología cutánea laboral es dermatitis de contacto y, de éste, el 20% son de mecanismo alérgico, tanto de mecanismo tipo I y IV de Gell y Coombs en la dermatitis de contacto por proteínas, como de tipo I mediado por la IgE en la urticaria de contacto. No se conoce la prevalencia exacta de la patología dermatológica profesional causada por marisco.

Urticaria de contacto y diferentes tipos de dermatitis de contacto eczematosa, sobre todo dermatitis de contacto por proteínas, son las principales manifestaciones cutáneas asociadas a alimentos marinos y se localizan, sobre todo, en manos.<sup>2,18,53,54</sup>

La mayoría de las sustancias responsables de la reacción inmediata en los trabajadores de la industria alimentaria son alérgenos derivados de las proteínas alimentarias crudas. La inmunogenicidad de las proteínas es el principal factor de sensibilización.

La piel es relativamente impermeable a grandes moléculas, como las proteínas alérgicas y, sin embargo, su contacto puede provocar reacciones inmediatas y retardadas en los trabajadores, como consecuencia de una dermatitis irritativa laboral previa, que facilita la sensibilización.

La urticaria de contacto es más frecuente entre trabajadores de marisco crustáceo y pescados, probablemente porque las erosiones producidas por espinas y el exoesqueleto pueden favorecer la penetración del antígeno y la sensibilización.

La urticaria de contacto puede ir desde un grado leve con prurito y eritema, hasta dar lugar a la aparición de habones en la zona de contacto con el alimento, de duración variable entre minutos y horas.

La dermatitis de contacto por proteínas es una entidad compleja y no bien conocida. Se presenta como una dermatitis que inicialmente, en su aparición aguda, puede ser con picor y eritema, y con posterior aparición de vesículas. Su patogenia semeja en algún punto a la de la urticaria de contacto, pues las vesículas pueden aparecer de forma inmediata a la exposición al alimento. Se presenta también como un eccema crónico o recurrente con agudizaciones episódicas pocos minutos después de un nuevo contacto con el alimento causal. El desarrollo de una reacción inmediata de contacto generalmente requiere repetidos contactos cutáneos, aunque una temprana sensibilización a través de ingestión o inhalación, y un subsiguiente contacto cutáneo puedan desarrollar la dermatitis. Las áreas predominantemente afectas son la cara volar de los antebrazos y el dorso de las manos.

En las formas más severas, el contacto cutáneo con los alimentos marinos puede provocar una urticaria generalizada o síntomas sistémicos de angioedema y dificultad respiratoria.<sup>41,55</sup>

La urticaria de contacto ha sido descrita sobre todo con crustáceos (gambas, camarones, langosta, cangrejos) y con ostras. La dermatitis de contacto por proteínas con gambas y calamar.<sup>57,64</sup>

La atopía es un factor de riesgo para padecer urticaria de contacto y dermatitis de contacto por proteínas, pero no para otro tipo de dermatitis laborales. En el caso de la urticaria de contacto, son factores de riesgo para su aparición, además, la pérdida de la barrera cutánea y otros factores asociados a las condiciones laborales, como las bajas temperaturas y la humedad.

La evolución de las dermatitis es variable y a veces, a pesar del cese de la actividad, los síntomas por mariscos persisten, sobre todo en el caso de las dermatitis de contacto. En los casos de urticaria de contacto, la evitación del contacto lleva a la curación sin secuelas en 24 horas.

Muchos de los pacientes sensibilizados por contacto toleran la ingestión; otros, sin embargo, no.<sup>2,18,41,53-58</sup>

## Diagnóstico

Lo plantearémos a partir de una historia clínica sugestiva: síntomas típicos de reacción inmediata local o sistémica, en relación temporal con la ingestión de marisco, contacto o exposición a aerosoles de mariscos, nos llevarán a la sospecha diagnóstica.

El mecanismo alérgico lo comprobaremos realizando las pruebas cutáneas mediante el método de *prick* y la determinación sérica de la IgE específica para los mariscos sospechosos. La resolución de los síntomas tras la dieta exenta de los mariscos implicados nos apoyará la sospecha y la prueba de provocación con la reproducción de los síntomas nos la confirmará. Debemos evaluar la necesidad de asociar factores acompañantes, como el ejercicio físico, coadministración de medicación antiinflamatoria, etc.

No será necesaria la realización de prueba de provocación oral en los casos de cuadros anafilácticos relacionados con el marisco sospechoso, una vez comprobada la existencia de IgE específica para el mismo o en los casos de reacciones repetidas recientes, con clínica objetiva con el mismo alimento.<sup>30,65</sup>

### Pruebas cutáneas

Se realizarán mediante la técnica de *prick* o *prick-prick*, de acuerdo con la historia clínica, con una batería de aeroalergenos para determinar la existencia de una naturaleza atópica en el paciente y con la batería de mariscos referida en la tabla 5, incluyendo el marisco implicado en la reacción y los pescados de mayor consumo en la zona por la posibilidad de una reacción por alérgenos contaminantes.

<b>Crustáceos</b>	Gamba	Langosta	Cangrejo	Percebe
<b>Bivalvos</b>	Almeja	Mejillón	Vieira	Ostra
<b>Cefalópodos</b>	Calamar	Pulpo	Jibia	
<b>Gasterópodos</b>	Caracol	Lapa	Oreja de mar	
	Pescado blanco	Pescado azul	<i>Anisakis</i>	

Se tendrán siempre en cuenta las costumbres gastronómicas particulares para introducir variaciones en esta batería.

Los extractos para diagnóstico comercializados, expresados en unidades de peso / volumen, en diluciones de 1/10 a 1/20.

Se consideran pruebas cutáneas en *prick* positivas para el marisco las que producen una pápula mayor de 3 mm con relación al control negativo.

En caso de pruebas cutáneas dudosas o de no existir antígeno comercial para un marisco concreto, se realizará un *prick-prick* con el agua de cocción y la carne del marisco implicado, cruda y cocida.<sup>29</sup>

Los mariscos son los alimentos con los que parece existir una mejor correlación entre los resultados de la prueba cutánea en *prick* y la reacción de hipersensibilidad clínicamente demostrada.

Daul encuentra que el 89% de los pacientes alérgicos a gamba con provocación doble ciego frente a placebo positiva tenían pruebas cutáneas positivas al extracto de gamba. Todos los pacientes con SAO tenían pruebas cutáneas positivas. Por otra parte, el 94% de los pacientes atópicos con reacción adversa a gambas presentaban prueba de *prick* positiva a gamba, mientras que sólo el 15% de los atópicos tolerantes a gambas tenían una prueba de *prick* positiva y el *prick* a gamba era siempre negativo en los pacientes tolerantes a gambas y no atópicos. Cifras semejantes se han encontrado para el resto de los crustáceos: cangrejo, langosta, langostino.

Se ha demostrado una asociación muy significativa entre el tamaño de las pruebas cutáneas positivas con extracto de gamba y la sensibilización sintomática, siendo ésta mayor en los casos en los que los pacientes presentan sintomatología respiratoria.<sup>6,16</sup>

En los casos de la dermatitis ocupacional, el diagnóstico es también mediante la prueba de *prick* y *prick-prick*, escarificación con el alimento crudo; tanto en la urticaria como en la dermatitis de contacto por proteínas, las pruebas de parche suelen ser negativas si se realizan en piel sana; la lectura se hace a los 20 minutos.<sup>54,55,57</sup>

### **Determinación de IgE específica sérica**

Para los mariscos sospechosos por diferentes métodos. Los más usados son el RAST y actualmente CAP *Pharmacia Diagnostics*. Se consideran positivos los valores mayores a 0,35 KU/l o equivalentes. En pacientes alérgicos a gamba, se ha demostrado una IgE específica elevada en más del 75% de los pacientes que consultaban por reacciones adversas a gambas y, aunque el porcentaje de individuos con valores de RAST elevados varía ampliamente según la población estudiada, no se han comunicado falsos positivos.<sup>6</sup>

De momento, no se ha establecido su valor en cuanto a expresividad sintomática. Algunos autores han relacionado valores >17,5 en RAST con expresividad clínica.<sup>59</sup>

En un grupo de pacientes alérgicos a gamba con provocación doble ciego frente a placebo positiva, se ha encontrado una relación significativa entre los valores del RAST con la intensidad de los síntomas ( $p < 0,05$ ), con el valor positivo en *prick test*-dilución a punto final ( $p < 0,001$ ) y con la cantidad de gambas necesarias para provocar la aparición de síntomas objetivos ( $p < 0,001$ ). En este grupo de pacientes con historia de reacción inmediata con la ingestión de gambas, con tests cutáneos a gamba positivos en *prick* y una IgE específica a gamba positiva por RAST, con una

unión mayor del 11% (considerando valores positivos a partir de una unión del 3%), encuentran un valor predictivo positivo del 87% con el test de provocación oral. Sin embargo, los valores de IgE específica por sí solos no fueron capaces de predecir la positividad en el test de provocación oral.

Se ha visto que los valores de IgE específica a gamba no variaban en un periodo de 24 meses, a pesar de la falta de exposición en un grupo de pacientes diagnosticados de alergia a gamba en pruebas de provocación doble ciego frente a placebo. Se desconoce la duración exacta de estos anticuerpos y hasta qué punto esto constituye la base de la permanencia de la hipersensibilidad.<sup>6</sup>

Al igual que con el resto de los alimentos, el diagnóstico de alergia al marisco se ve dificultado por la ausencia de extractos correctamente estandarizados.

### **Provocación oral**

La presencia de tests cutáneos o IgE específica positivos no siempre se correlaciona con una alergia sintomática, por lo que deberemos confirmar el diagnóstico mediante prueba de provocación oral.

La prueba de provocación oral doble ciego frente a placebo es la *prueba oro* en el diagnóstico de cualquier alergia alimentaria. Es una prueba muy sensible y específica, pero no exenta de riesgo. Ha sido descrito por varios autores que los resultados de las pruebas de provocación generalmente reproducen los síntomas referidos previamente por el paciente, independientemente del tiempo transcurrido desde que ocurrió la primera o última reacción, y el de la realización de la provocación.<sup>16</sup>

No será necesaria la confirmación mediante la prueba de provocación oral en los casos de las reacciones clínicas inequívocas, repetidas y recientes relacionadas con el mismo marisco. Tampoco será necesaria esta confirmación en caso de síntomas graves.<sup>65</sup>

Daul y colaboradores desarrollaron un protocolo de provocación oral en doble ciego frente a placebo para el diagnóstico de alergia a gamba en dos fases, una en la que se realiza la provocación doble ciego frente a placebo y una segunda en provocación abierta que se realiza cuando la fase anterior es negativa.

En la primera fase se administra un extracto de gamba, cuyas cantidades se van aumentando progresivamente desde una dosis de 8 mg (1 gamba), 32 (4 gambas) y hasta una dosis final de 128 mg, equivalente a 16 gambas (64 mg de gambas cocidas), como máximo, usando suero salino como placebo. Utilizaron helado de vainilla y saborizante de jarabe de uvas para enmascarar el sabor y aumentar la permanencia en la boca del extracto y poder favorecer así la aparición de los síntomas de picor orofaríngeo, por imitar mejor la vía de exposición. Las dosis se dan con una hora de intervalo, hasta la aparición de síntomas objetivos o hasta alcanzar la máxima cantidad referida. En caso de tolerar esta fase, los pacientes son provocados de forma abierta con 16 gambas cocidas (64 g). El estudio es considerado positivo si aparecen síntomas objetivos en alguna de las pruebas.

No existen datos disponibles de dosis respuesta en las pruebas de provocación oral con otros mariscos que nos permitan conocer la dosis umbral capaz de provocar reacciones alérgicas en pacientes susceptibles.<sup>66</sup>

## **Diagnóstico diferencial**

Lo deberemos realizar con las reacciones adversas producidas por la ingestión de mariscos contaminados por gérmenes, toxinas y parásitos. Asimismo, descartaremos que el motivo de la reacción sean los conservantes añadidos (sulfitos, etc.).<sup>6,60</sup>

Dentro de los gérmenes más frecuentes están *Clostridium botulinum*, *Stafilococcus aureus*, virus entérico humano, Virus Norwalk, diferentes tipos de *Vibrios* y virus de la hepatitis A.

Entre las toxinas más frecuentes se encuentran las producidas por dinoflagelados (mareas rojas): paralítica, neurotóxica, diarreica. Entre las producidas por diatomeas está la amnésica (ácido domoico). En el caso de las orejas de mar, puede tener importancia una toxina procedente de las algas marinas ingeridas por el molusco, que tiene poder fotosensibilizante y provoca una reacción tipo urticarial en zonas corporales expuestas al sol.

En general, en estos casos, los síntomas predominantes son los gastrointestinales en los síndromes producidos por gérmenes y sus toxinas, generalmente con un periodo de incubación de varias horas. Y en el segundo caso predominan los síntomas neurológicos, entre los que pueden aparecer síntomas de dificultad respiratoria.

El diagnóstico diferencial será sobre todo clínico, por lo que una historia clínica detallada y exploración física del paciente serán fundamentales, así como las pruebas cutáneas y de provocación con el alimento libre de contaminación.

En la historia clínica, es importante que aparezcan datos como el tipo de alimento marino ingerido, la cantidad consumida, la forma de preparación culinaria (marinado, crudo -hepatitis A, *Vibrios*, virus Norwalk, *Anisakis*-, cocido, seco, ahumado -botulismo-, lugar donde comió (restaurante, país), ingestión de alcohol o medicamentos concomitantemente, práctica de ejercicio físico, tiempo desde la última reacción, frecuencia de las reacciones, comensales afectos, historia personal o familiar de atopia.

Es de reseñar un cuadro clínico descrito en surfistas, consistente en una rinoconjuntivitis intensa con tos seca y dificultad respiratoria, producido por la aerosolización de dinoflagelados, cuadro autolimitado y que sólo precisa de tratamiento sintomático.

También se ha descrito un tipo de asma ocupacional en trabajadores de la industria de las ostras, producido no por proteínas de las ostras, sino por las de unos parásitos habituales de las mismas.

También deberemos realizar el diagnóstico diferencial para descartar la sensibilización o infestación por la larva del *Anisakis simplex*, especialmente en el caso de comer marisco, sobre todo cefalópodos crudos, aunque las referencias con respecto al marisco son mucho menores que con los pescados.<sup>61</sup>

## **Tratamiento**

La dieta de exclusión del marisco causal es el único tratamiento.

En casos de personas muy sensibles, se deberá evitar también la exposición inhalativa.

La reactividad cruzada entre mariscos es frecuente, pero no es la norma.

Las restricciones se realizarán según los resultados de la historia clínica y de las provocaciones específicas para cada marisco. Teniendo en cuenta la frecuente reactividad

cruzada, deberá realizarse dieta de todos los mariscos hasta comprobar la tolerancia a cada uno de ellos tras la reacción motivo de consulta.

Se recomienda un especial cuidado en la lectura del etiquetado de los alimentos preparados.<sup>6</sup>

En caso de ingestión inadvertida, seguirá el tratamiento sintomático adecuado para el tratamiento de las reacciones alérgicas.

Los pacientes con historia de reacciones graves deberán llevar un botiquín con adrenalina autoinyectable (Adreject 0,15 mg/ml o 0,30 mg/ml de laboratorios Alk-Abelló®).

## Bibliografía

1. JOAQUÍN VILLOCH. Guía de los mariscos de los mercados de Galicia. Casa de las Ciencias, Ayuntamiento de Coruña. Ed,1991.
2. JEEBHAY MF, ROBINS TG, LHERER SB, LOPATA AL. Occupational seafood allergy: a review *Environ Med* 2001; 58: 553-562.
3. DAUL CB, SLATTERY M, REESE G, LEHRER SB. Identification of the Major Brown Shrimp (*penaeus aztecus*) Allergen as the muscle protein tropomyosin *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 49-55.
4. HICKMAN, ROBERTS, LARSON. Principios integrales de Zoología. McGraw-Hill Interamericana 1997. cap. 11; 199-213.
5. ASTWOOD JD, FUCHS RL, LAVRIK PB. Food biotechnology and genetic engineering In Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives, Boston, 1997, Balckwell Science.
6. DAUL CB, MORGAN J, LEHRER S. hypersensitivity reactions to crustacea and mollusks *Clinical Reviews in Allergy* 1993, vol 11; 201-222.
7. TAYLOR SL, HEFLE SL. Examples of foods as allergens In Brostoff J, Challacombe SJ editors. Food allergy and intolerance, Saunders 2002: 403-12.
8. RHIM GC, McMORRIS MS. School readiness for children with food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 172-176.
9. KANNY G, MONERET-VAUTRIN DA, FLABEE J, BEAUDOUIN E, MORISSET M, THEVENIN F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 133-40.
10. LOPATA AL, JEEBHAY M. Seafood Allergy un South Africa- Studies in the Domestic and occupational setting *ACI international* 2001; 13: 204-210.
11. CASTILLO R, DELGADO J, QUIRALTE J, BLANCO C, CARRILLO T. Food hypersensitivity among adult patients: apidemiological and clinical aspects *Allergol et Immunopathol* 1996; 24 (3): 93-971, 2, 3.
12. *Alergológica* 92. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. SEAIC, Alergia e Inmunología Abelló, 177.
13. PASCUAL C, CRESPO JF, PÉREZ PG, MARTÍN M. Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update *European J Clin Nutr.* 2000; 54 (1): S75-S78.
14. YUNGINGER JW, SWEENEY K, STURNER W, GIANNANDREA L, TEIGLAND JD, BRAY M, BENSON P ET AL. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260: 1.450-1.452.
15. LEUNG PSC, CHOU WK, DUFFEY S, KWAN HS, GERSHWIN ME, CHU KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 954-61.
16. DAUL CB, MORGAN JE, HUGHES J, LEHRER SB. Provocation-challenge studies in shrimp-sensitive individuals *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1.180-6.
17. DESJARDINS A, MALO JL, L'ARCHEVÊQUE J, CARTIER A, MCCANTS M, LEHRER S. Occupational IgE mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 608-17.

18. MUSMAND JJ, DAUL CB, LEHRER SB. Crustacean allergy Clin Exp Allergy 1993; 23: 722-732.
19. LEHRER SB, IBÁÑEZ MD, McCANTS MD, DAUL CB, MORGAB JE. Characterization of water-soluble shrimp allergens released during boiling. J Allergy Clin Immunol. 1990; 85: 1.005-1.013.
20. LEHRER SB, MARJORIE L, McCANTS BA. Reactivity of IgE antibodies with crustacea and oyster allergens: Evidence for common antigenic structures. J Allergy Clin Immunol. 1987; 80: 133-139.
21. MORENO MC, ALONSO E, SÁNCHEZ A, MÉNDEZ J, RICO A, GARCÍA G, BARTOLOMÉ B. Barnacle hypersensitivity Allergol et Immunopatol 2002; 30 (2): 62-65.
22. LEUNG PSC, CHEN CHEN Y, MYKLES DL, KUEN CHOW W, PANG LI C, HOU CHU K. Molecular identification of the lobster muscle protein tropomyosin as a seafood allergen. Mol Marin Biol Biotechnology 1998; 7 (1): 12-20.
23. LEUNG PS, CHEN YC, GERSHWIN ME, WONG SH, KWAN HS, CHU KH. Identification and molecular characterization of Charybdis feriatius tropomyosin the major crab allergen J Allergy Clin Immunol. 1998; 102 (5): 847-52.
24. GADDIE J, LEGGE JS, FRIEND JAR. Reid TMS Pulmonary hypersensitivity in prawn workers The Lancet 1980; 20/27: 1.350-53.
25. CASTILLO R, CARRILLO T, BLANCO C, QUIRALTE J, CUEVAS M. Hipersensibilidad a cefalópodos: características clínicas y reactividad cruzada con inhalantes. Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 1995; 10 (4): 183-188.
26. MIYAZAWA H, FUKAMACHI H, INAGAKI Y, REESE G, DAUL CB, LEHRER SB, INTUYE S, SKAGUCHI M. Identification of the first major allergen of a squid (Todarodes pacificus). J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 948-53.
27. CARRILLO T, RODRÍGUEZ DE CASTRO F, BLANCO C, CASTILLO R, BARRERA E, CUEVAS M. Anafilaxia por la ingestión de un molusco común en las Islas Canarias: lapas Rev Esp Alergol Inmunol Clin. 1993; 8 (3): 133-138.
28. LOPATA AL, ZINN C, POTTER PC. Characteristics of hypersensitivity reactions and identification of a unique 49 kd IgE-binding protein (Hal-m 1) in abalone (Haliotis midae) J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 642-8.
29. CASTILLO R, CARRILLO T, BLANCO C, QUIRALTE J, CUEVAS M. Shellfish hypersensitivity: clinical and immunological characteristics Allergol Immunopathol 1994. 22 (2): 83-7.
30. WARING NP, DAUL MD, DE SHAZ RD, McCANTS ML, LEHRER SB. Hypersensitivity reactions to ingested crustacea: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-sensitive individuals. J Allergy Clin Immunol 1985; 76: 440-5.
31. NAGPAL S, RAJAPPA L, METCALFE DD. Isolation and characterization of heat-stable allergens from shrimp (Penaeus indicus). J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 26-36.
32. LIN RY, SHEN HD, HAN SH. Identification and characterization of a 30 kd major allergen from Parapenaeus fissurus J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 837-45.
33. LEUNG PS, CHU KH, CHOW WK, ANSARI A, BANDEA CI, KWAN HS, NAGY SM, GERSHWIN ME. Cloning, expression, and primary structure of Metapenaeus ensis tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 882-90.
34. LEUNG PSC, CHEN YC, CHU KH. Seafood allergy: tropomyosin and beyond Microbiol Immunol Infect 199; 32: 143-54.
35. MARTÍNEZ A, MARTÍNEZ J, PALACIOS R, PANZANI R. Importante of tropomyosin in the allergy to household arthropods. Cross-reactivity with other invertebrate Allergol et Immunopathol 1997; 25 (3): 118-126.
36. REESE G, AYUSO R, LEHRER SB. Tropomyosin: an invertebrate Pan-Allergen Int Arch Allergy Immunol 1999; 119: 247-258.
37. LAFFOND E. Reacciones alérgicas por moluscos y crustáceos. Allergol et Immunopatología 1996; 24, supl 1: 36-44.
38. SERVER MT, MONREAL P, SOLER JM, AMAT P, VALERO A, MALET A, MARTÍNEZ J, MARTÍNEZ A,

- PALACIOS R. Sensibilización a caracol de tierra en cuatro pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico. *rev Esp Alergol Inmunol Clin*; 10 (5): 273-277.
39. VAN REE R, ANTONICELLI L, AKKERDAAS JH, GARRITANI MS, AALBERSE RC, BONIFAZI F. Posible induction of food allergy during mite immunotherapy *Allergy* 1996; 51: 108-13.
40. O'NEIL CE, LEHRER SB. Occupational reactions to food allergens in *In Metcalffe DD, Sampson HA, Simon RA, editors: Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*, Boston, 1997, Balckwell Science: 311-335.
41. GIMÉNEZ CAMARASA JM. Urticaria por contacto en Dermatitis de Contacto Giménez Camarasa. *Aula Médica ed.* 1999: 31-37.
42. MALO JL, CARTIER A. Occupational reactions in the seafood industry *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 223-40.
43. YOCUM MW, KHAN DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey *Mayo Clin Proc.* 1994; 69: 16-23.
44. MALO JL, CHRETIEN P, MCCANTS M. ET AL. Detection of snow-crab antigens by air sampling of a snow-crab production plant *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 75-8.
45. WEYTIJENS K, CARTIER A, MALO JL ET AL. Aerosolized snow-crab allergens in a processing facility. *Allergy* 1999; 54: 892-3.
46. CARTIER A, MALO JL, GHEZZO H, MCCANTS M, LEHRER SB. IgE sensitization in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78: 344-348.
47. MALO JL, CARTIER A, GHEZZO H, LAFRANCE M, MCCANTS M, LEHRER SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 807-812.
48. RICO A, LÓPEZ I. Estudio descriptivo clínico de los pacientes diagnosticados de alergia alimentaria por mariscos. *Rev Port Inmunol Alergol* 1998, 6 (2): 129-131.
49. SHANTI KN, MARTIN B, NAGPAL S, METCALFE DD, SUBBA RAO PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *Journal of Immunol* 1993; 151: 5.354-5.363.
50. REESE G, JEOUNG BJ, DAUL C, LEHRER S. Characterization of recombinant Shrimp Allergen Pena 1 (tropomyosin) *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113, 240-242.
51. PASCUAL C, CRESPO JF, SAN MARTÍN S, ORNIA N, ORTEGA N, CABALLERO T, MUÑOZ-PEREIRA M, MARTÍN M. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from Anisakis, German cockroach, and chironomids *Allergy* 1997; 52: 514-520.
52. HARADA S, HORIKAWA T, ASHIDA M, KAMO T, NISHIOKA E, ICHIHASHI M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 336-9.
53. IRIS ALE S, MAIBACH HI. Occupational contact urticaria. in *Handbook of Occupational Dermatology* Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach H I. Ed. 2000: 200-216.
54. HALKIER-SORENSEN L. Occupational skin disease. *Contact Dermatitis* 1996; 35 (suppl. 1): 46-120.
55. JANSSENS V, MORREN M, DOOMS-GOOSSENS A ET AL. Protein contact dermatitis: myth or reality? *Br J Dermatol* 1995; 132: 1-6.
56. NAGANO T, KANAOKA K, SUGAI T. Allergic contact urticaria caused by raw prawns and shrimps: three cases *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 489-93.
57. FISHER AA. Allergic contact urticaria of the hands due to seafood in foodhandlers *Cutis* 1988; 42: 388-9.
58. ARESERY M, LEHRER SB. Occupational reactions to foods *Current Allergy and Asthma Reports* 2002; 2: 78-86.
59. CRESPO JF, PASCUAL C, GARCÍA MC, SÁNCHEZ S, MARTÍN M. Relación entre el grado de sensibilización IgE específica a alérgenos alimentarios y la aparición de manifestaciones clínicas,

- Allergol et Immunopathol 1994; 22 (6): 269-274.
60. SAAVEDRA-DELGADO AM, METCALFE DD. Seafood toxins Clinical Reviews in Allergy 1993; 11: 241-259.
  61. KIMURA S, TAKAGI Y, GOMI K. IgE response to anisakis compared to seafood Allergy. 1999; 54: 1.225-1.226.
  62. OEHLING A, GARCÍA BLANCA, SANTOS F, CÓRDOBA H, DIÉGUEZ I, FERNÁNDEZ M, SANZ ML. Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma J invest Allergol Clin Immunol 1992; 2 (2): 78-83.
  63. MALO JL, GHEZZO H, D'AQUINO C ET AL. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 937-44.
  64. GIMÉNEZ CAMARASA JM. Dermatitis de contacto por alimentos en Dermatitis de Contacto Giménez Camarasa. Aula Médica ed. 1999: 323-331.
  65. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos Alergol Immunol Clin 1999; 14,2: 50-62.
  66. BINDSLEV-JENSEN C, BRIGGS D, OSTERBALLE M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical análisis of Publisher data in the literatura? Allergy 2002; 57: 741-746.
  67. KIM WH, LEE SK, LEE HCH, HONG CHS, HUH KB, LEE WY, LEE SY. Shell-grinder's asthma Yonsei. Medical Journal 1982; 23 (2): 123-30.
  68. MORGAN JE, O'NEIL CE, DAUL CB, LEHRER SB. Species-specific shrimp allergens: Rast and Rast-inhibition studies. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 1.112-7.