

# ALÉRGENOS ALIMENTARIOS; UN RETO ACTUAL EN SEGURIDAD ALIMENTARIA

PROF. DR. MANUEL ÁNGEL AMARO LÓPEZ<sup>1</sup>

## Discurso de Ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

Excelentísimo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Occidental,

Excelentísimo Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Córdoba,  
Ilustres Académicos,

Querida familia, compañeros y amigos que habéis tenido la amabilidad de acompañarme en este acto.

Procedo a iniciar el preceptivo Discurso de Ingreso para que se concrete mi propuesta de incorporación como Académico Correspondiente a esta docta institución que es la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Occidental. Mi agradecimiento más sincero a todos los miembros de esta Real Corporación por la confianza depositada en mi persona para este acreditado nombramiento. En especial, mi gratitud para su Presidente, D. Antonio Marín, cuya iniciativa, generosidad y empeño personal han sido determinantes para que fructificase este nombramiento. Estimados Antonio y miembros académicos, es un honor formar parte de esta academia y les manifiesto mi compromiso absoluto con los nobles fines y desempeños de esta Real Corporación.

No tengo antecedes familiares, ni veterinarios ni ganaderos, que me predispusieran a decantarme por los estudios de Veterinaria, los cuales inicié en 1984 en este

---

<sup>1</sup> Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Córdoba

edificio que hoy nos acoge. Tampoco reflexioné detalladamente sobre el porqué opté por la especialidad de Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Aunque, en honor a la verdad, he de reconocer que, durante el tercer curso de Veterinaria, el catedrático de Toxicología Profesor Santiago Laguna (mi estimado Diego) empezó a desvelarme e insinuarme la magnitud profesional de esta especialidad veterinaria.

En este mismo lugar, que fue el Salón de Actos de la ilustre Facultad de Veterinaria de Córdoba, defendí en 1993 mi tesis doctoral que versó sobre el espárrago (*Asparagus officinalis* sp.). Alimento, por otra parte, de origen vegetal para mayor contradicción con el antiguo conocimiento del albéitar. Fue entonces cuando empecé a vislumbrar con nitidez que el eje vertebral de mi formación académica como veterinario giraría en torno, no al animal, sino al alimento. Por ello, quisiera manifestar mi plena gratitud a todos aquellos profesores y compañeros, del ámbito universitario y profesional, que me ayudaron a instruirme en lo que se denominó en su momento como un *veterinario bromatólogo* apasionado de la Salud Pública Veterinaria.

El tema elegido para este discurso de ingreso obedece a la visión amplificada que siempre mantengo respecto al desarrollo global de la Salud Pública Veterinaria, entendida ésta más allá del binomio animal-alimento y desarrollada en torno al modelo “*one health-una sola salud*” reconocido internacionalmente por médicos y veterinarios. Desde esta perspectiva, decidí que mi disertación versará sobre las alergias alimentarias y sus implicaciones en el ámbito veterinario del Control Sanitario de los Alimentos.

El título del discurso “ALÉRGENOS ALIMENTARIOS; UN RETO ACTUAL EN SEGURIDAD ALIMENTARIA” lo sustentó en un doble argumento justificativo. En primer lugar, por la magnitud médico-social actual de las alergias alimentarias como condicionantes del estado de salud. En segundo lugar, por el posicionamiento a adoptar por parte de la Salud Pública Veterinaria en su papel de prevención y control de estas patologías, al objeto de garantizar la protección de la salud y los intereses de los consumidores.

## 1. REACCIONES ADVERSAS A LOS ALIMENTOS; CONCEPTUALIZACIÓN

La exactitud a la que obliga la ciencia a la hora de la interpretación de sus resultados determina que inicie mi discurso con una explicación esclarecedora del término *alergia alimentaria*, el cual se utiliza con asiduidad para referirse, de forma indiscriminada, a un conjunto de reacciones adversas a los alimentos, lo cual conlleva a una incorrecta comprensión del término. De acuerdo con el Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínicas,

las *reacciones adversas a alimentos* se definen como cualquier respuesta clínicamente anormal atribuible a la ingesta, al contacto o la inhalación de un alimento, o de sus derivados, o de un aditivo contenido en dicho alimento (Bruijnzeel-Koomen C y col. 1995; Johanson S y col., 2001).

Las reacciones adversas alimentarias representan un preocupante problema de salud pública para los consumidores, los científicos y la industria alimentaria, en especial en los países occidentales. Esta preocupación se constata por el hecho de que la prevalencia de la alergia alimentaria aumenta sin cesar en Europa, particularmente en la población infantil, incidencia que también ha sido contrastada en Estados Unidos (Sampson, 2004).

Las reacciones adversas a los alimentos se clasifican, según la etiología y el mecanismo patogénico involucrado, en reacciones mediadas por una respuesta inmunológica y en reacciones no inmunológicas. Dentro de las primeras se incluyen a las *alergias alimentarias*, mientras que las segundas se corresponden con las *intolerancias alimentarias*.

La alergia alimentaria se describe como un efecto adverso para la salud resultante de una respuesta inmune específica que acontece, de manera reproducible, por la exposición oral a un determinado alimento (Boyce et al., 2011). Esta respuesta inmunológica en la alergia alimentaria puede estar mediada por anticuerpos específicos del isotipo IgE, por mecanismos celulares o por ambos conjuntamente (Muraro et al., 2014a). Permítanme recordarles que, para que una reacción alérgica se manifieste clínicamente, es preciso que se desencadene un proceso fisiopatológico caracterizado por dos etapas. En un primer paso, el individuo desarrolla una capacidad de respuesta inmunitaria al exponerse a un alérgeno en particular, induciéndose la generación de anticuerpos específicos contra dicho alérgeno. Esta etapa se define como la *fase de inducción o de sensibilización*. Una vez sensibilizado a un alérgeno concreto, si el sujeto se expone de nuevo a ese alérgeno se provoca una reacción alérgica con manifestaciones clínicas más o menos graves. Esta segunda etapa se denomina *la fase de provocación o de disparo*.

Las alergias alimentarias mediadas por anticuerpos IgE pueden cursar con una rápida aparición de reacciones graves, por lo general dentro de dos horas después de la exposición oral a un determinado alimento, con una diversidad de signos y síntomas de índole digestivo, respiratorio, cardiovascular o cutáneo (Boyce et al., 2011), y cuya gravedad varía de leve (caso de una urticaria) a grave (como una situación de anafilaxis).

Las alergias alimentarias mediadas por respuesta inmune celular (no por anticuerpos IgE) se manifiestan tras un periodo de 2 a 48 horas después de la ingestión del alimento causante. Se asocian más comúnmente con una sintomatología gastrointestinal subaguda o crónica (enterocolitis, proctitis/ proctocolitis inducidas por proteínas alimentarias) y, en la mayoría de los casos, se resuelven antes de la adolescencia. Una de las alergias alimentarias no mediadas por IgE más reconocidas es la enteropatía resultante a la leche de vaca (Guandalini y Newland, 2011). La enfermedad celíaca es considerada una reacción adversa autoinmune a alimentos provocada por la ingestión de gluten y relacionada con las prolaminas del trigo, la cebada y el centeno (EFSA 2014).

Las intolerancias alimentarias, como reacciones adversas a los alimentos sin base inmunológica, pueden tener un origen enzimático, farmacológico u otros desencadenantes desconocidos. Incluyen a trastornos como la intolerancia a la lactosa (debido a no persistencia la lactasa), a otros desordenes de los procesos digestivos-absortivos, a reacciones tóxicas por intoxicación alimentaria, o farmacológicas (también llamadas *seudoreacciones alérgicas*) por liberación de histamina o tiramina tras el consumo de alimentos específicos (Guandalini y Newland, 2011).

## 2. ANÁLISIS DEL RIESGO DE ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

Abordaré la temática de mi discurso de acuerdo con los elementos preceptivos del análisis del riesgo alimentario, asumiendo la recomendación del Codex Alimentarius que, en su estándar sobre **Principios prácticos sobre el análisis de riesgos para la inocuidad de los alimentos aplicables por los gobiernos**, dispone que *“el objetivo general del análisis de riesgos aplicado a la inocuidad alimentaria es el asegurar la protección de la salud humana* (Codex Alimentarius Commission, CAC/GL 62-2007). Además, el **Libro Blanco sobre Seguridad Alimentaria** estableció que el análisis del riesgo constituyese un pilar básico de la nueva política de seguridad alimentaria, siendo su desarrollo de obligado cumplimiento por aplicación del artículo 6, apartado 1, del Reglamento (CE) 178/2002 *por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria*, el cual establece lo siguiente: *“Con el fin de lograr el objetivo general de un nivel elevado de protección de la salud y la vida de las personas, la legislación alimentaria se basará en el análisis del riesgo, ...”*.

El análisis de riesgo es un procedimiento sistemático cuyo objetivo fundamental es evaluar posibles riesgos derivados de la presencia de peligros en los alimentos. Se trata de determinar la naturaleza de un riesgo en términos cualitativos o cuanti-

tativos y establecer las medidas apropiadas para minimizarlo o limitarlo a un nivel aceptable, facilitando la adopción de decisiones en materia de gestión de riesgos y de su comunicación. El análisis de riesgo representa un proceso estructurado de toma de decisiones con tres componentes de desarrollo estrechamente vinculados: evaluación o determinación del riesgo, gestión del riesgo y comunicación del riesgo, cuyos conceptos se definen a continuación:

- Evaluación o determinación de riesgos es un procedimiento científico que estima la probabilidad de que ocurra un riesgo.
- Gestión de Riesgos es el proceso por el que las autoridades competentes, basándose en los resultados de la fase anterior, eligen las opciones más adecuadas para disminuir los riesgos, aplican dichas medidas (incluidas las legislativas) y se lleva a cabo el seguimiento de las mismas. En esta fase se determina la importancia del riesgo estimado, se comparan los costes de su reducción frente a los beneficios sociales de correr dichos riesgos y se lleva adelante el proceso político e institucional para reducir dicho riesgo.
- Comunicación de Riesgos determina un proceso interactivo de intercambio de información entre la evaluación y la gestión del riesgo, así como el resto de las partes implicadas.

La disertación de mi discurso se centrará en el desarrollo de los dos primeros componentes del análisis del riesgo, la evaluación y la gestión del riesgo alimentario por la presencia de alérgenos en los alimentos.

### 3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

La evaluación del riesgo es un proceso empírico-científico que estima la probabilidad de que ocurra un riesgo, y de sus efectos adversos para la salud. al exponerse un individuo o población a un agente químico, físico o biológico. El proceso de evaluación del riesgo suele incluir cuatro pasos: *identificación del peligro*, *caracterización del peligro* (evaluación de la respuesta a la dosis), *evaluación de la exposición* y *caracterización del riesgo* (IPCS, 1999).

#### 3.1. Identificación del peligroalimentario de los alérgenos

La identificación del peligroalimentario de los alérgenos supone la evaluación de las pruebas o las evidencias de sus posibles efectos adversos para la salud. Se

realiza en base a los datos disponibles sobre la naturaleza de estos efectos potenciales y el modo de acción del peligro alimentario, en este caso el alérgeno como peligro químico (Spanjersberg et al., 2007).

### 3.1.1. Concepto de alérgeno alimentario

Los alérgenos alimentarios están representados principalmente por proteínas, glucoproteínas y, a veces haptenos<sup>1</sup>, de bajo peso molecular que son reconocidos por células inmunitarias específicas y provocan reacciones inmunológicas (Boyce et al., 2010). La alergenidad de un alimento puede ser debida, a un único componente proteico o diferentes proteínas que constituyen el repertorio de alérgenos alimentarios.

Se ha adoptado una nomenclatura sistemática para alérgenos avalada por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (UISI) (King et al., 1994) y recogida en forma de una base de datos alojada en la dirección web oficial "**www.allergen.org**". Los alérgenos se designan por las tres primeras letras del género de la especie, la primera letra del nombre de la especie (según el sistema taxonómico de Linneo) y un número árabe que refleja el orden cronológico en el que se identificó y caracterizó el alérgeno. Un ejemplo de nomenclatura de alérgeno sería *Bos domesticus* 4 para el alérgeno de la leche de vaca (Chapman et al., 2007). Esta base de datos (OMS/IUIS) reconoce con los términos de "alérgenos mayoritarios" aquellos que son reconocidos por más del 50% de los enfermos alérgico, y con el de "alérgenos minoritarios" los reconocidos por menos del 50%. Existen otras bases de datos sobre alérgenos que ha sido revisadas recientemente, como *Allergome* (<http://www.allergome.org/>) y *Pfam* (<http://pfam.sanger.ac.uk>), que se diferencian en cuanto al número de moléculas que figuran como alérgenos y al tipo de información que muestran (Brusic et al., 2003; Gendel y Jenkins, 2006; Mari et al., 2006; Schein et al., 2007; Gendel, 2009)

### 3.1.2. Estructura y actividad biológica de los alérgenos alimentarios

La actividad biológica de una proteína, y por tanto de los alérgenos alimentarios, está estrechamente relacionada con su estructura molecular. En este sentido, la

---

<sup>1</sup> Unhaptenos una sustancia química de pequeño peso molecular (menos de 10.000 daltones) que no induce por sí misma la formación de anticuerpos, pero al unirse a una proteína estimula una respuesta inmunitaria. Los haptenos son antigénicos pero incapaces de inducir por si mismas una reacción inmunitaria específica, es decir, carecen de inmunogenicidad. El acoplamiento químico de un hapteno a una proteína inmunógena grande, llamada portador, genera un conjugado hapteno-portador inmunógeno.

alergenicidad de una proteína se debe a los epítomos<sup>2</sup> de unión a IgE que están diseminados por la molécula proteica. No todos los epítomos son reconocidos por todos los pacientes alérgicos a esa proteína, existiendo epítomos “inmuno-dominante”, mientras que otros sólo son reconocidos por unos pocos pacientes.

Se ha descrito dos tipos de epítomos en función de su estructura: *epítomos conformacionales* asociados con la estructura secundaria y terciaria de la proteína, y *epítomos secuenciales/lineales* formados por una secuencia continua de residuos de aminoácidos en la cadena de proteína. La desnaturalización de la proteína provoca que los epítomos conformacionales sean modificados o destruidos, mientras que los epítomos lineales se mantienen, pudiéndose modificar el potencial alergénico de la proteína. La predicción de la alergenicidad de una proteína no es posible realizarla exclusivamente sobre la base de sus características estructurales comunes y su actividad biológica (Breiteneder y Mills, 2005). No obstante, los alérgenos alimentarios, en general, pertenecen a familias de proteínas con características comunes con las siguientes;

- Han conservado características estructurales en relación con su actividad biológica.
- Disponen de una estructura compacta globular estabilizada por enlaces de hidrógeno y disulfuro.
- A menudo son proteínas glucosiladas, estables al procesamiento y resistentes a la proteólisis por las enzimas digestivas.

### 3.1.3. Clasificación de los alérgenos alimentarios

Los avances en la proteómica, en los métodos espectroscópicos y en la clonación de genes han permitido clasificar a las proteínas alergénicas por familias de acuerdo con su secuencia y estructura tridimensional (3D) (Hoffmann-Sommergruber y Mills, 2009). En base a estos criterios, los alérgenos alimentarios se clasifican en alérgenos de origen vegetal y alérgenos de origen animal.

---

<sup>2</sup> El epítomo o determinante antigénico es la región de una proteína o antígeno que es reconocida por un anticuerpo y que se une a él para formar el complejo antígeno-anticuerpo. Epítomo es el lugar donde se le une el anticuerpo al antígeno

### 3.1.3.1. Alérgenos alimentarios de origen vegetal

Los alérgenos vegetales se agrupan en cuatro superfamilias de proteínas en función de la homología de secuencia, las estructuras 3D conservadas y la función biológica. Se denominan *prolaminas*, *cupinas*, *profilinas* y *superfamilia Bet v 1*.

La superfamilia de prolaminas engloba el mayor número de alérgenos alimentarios vegetales. En esta superfamilia destacan como alérgenos las albúminas 2S de almacenamiento de semillas, las proteínas de almacenamiento de semillas de cereales, los inhibidores de la  $\alpha$ -amilasa/tripsina de cereales, y las proteínas de transferencia de lípidos no específicas (nsLTPs). Algunas características de actividad biológica de estas prolaminas se detallan a continuación:

- Las albúminas 2S aportan las proteínas necesarias para el desarrollo de la semilla, además, desempeñan un papel defensivo frente a hongos patógenos. A esta familia pertenecen los principales alérgenos de frutos secos y de semillas de sésamo y mostaza.
- Los inhibidores de  $\alpha$ -amilasa y de proteasa de cereales inducen cierta resistencia a las plagas de insectos en los tejidos vegetales e incluyen los alérgenos presentes en el trigo, la cebada, el arroz y el maíz (Pastorello et al., 2002b).
- Las proteínas transportadoras de lípidos (nsLTPs) tienen una función biológica de tipo estructural y protectora de la pared celular epidérmica de la planta (en especial de la fruta) a partir de la síntesis de la cutina. Además, muestran una actividad defensiva, constituyendo una familia de las llamadas "*proteínas de defensas o de la patogénesis*". Se trata de alérgenos bastante estables a la digestión y a la alta temperatura, por lo que, al ser ingeridas, pueden llegar intactos al nivel intestinal del tubo digestivo y producir reacciones sistémicas, incluso anafilaxia. Son los alérgenos más frecuentes y potencialmente responsables de la mayor parte de las alergias a las frutas de la familia de las rosáceas.

La superfamilia de cupinas incluye las principales proteínas de almacenamiento de la globulina y son los alérgenos clínicamente relevantes de la mayoría de las reacciones alérgicas a los legumbres y frutos secos.

La superfamilia de las profilinas son proteínas citosólicas (12-15 kDa) que se encuentran exclusivamente en las plantas con flores, tales como de cacahuete (*Ara h 5*), manzana (*Mal d 4*) y el apio (*Api g 4*). La alta conservación de la secuencia y la semejanza aún mayor de la estructura 3D explican la fuerte reactividad serológica



cruzada con otros alimentos vegetales, pólenes y látex de *Hevea* (alergia al látex de *Hevea brasiliensis*), que pueden ser de importancia clínica variable.

La superfamilia Bet v 1 comprende ocho familias, entre las que se encuentran la familia 10 de proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-10). Estos alérgenos son homólogos al alérgeno principal del polen de abedul Bet v 1 y están presentes en las frutas de la familia Rosaceae (manzana, cereza, albaricoque, y pera) y verduras de la familia Apiaceae (el apio, zanahoria). Son proteínas termorresistentes y su ingestión sólo ocasiona en la mayoría de los casos el Síndrome de Alergia Oral.

### 3.1.3.2. Alérgenos alimentarios de origen animal

Los alérgenos alimentarios de origen animal son menos numerosos y se clasifican en tres grandes familias estructuralmente relacionadas que se denominan *tropomiosinas*, *proteínas de mano EF* y *caseínas*.

- Las tropomiosinas son una familia de proteínas integrantes del músculo y otras células que participan en la regulación de la contracción muscular. Son alérgenos alimentarios clínicamente relevantes presentes en los moluscos y crustáceos.
- Las proteínas de mano EF presentan un motivo (*estructura supersecundaria*) "hélice-bucle-hélice" capaz de coordinar o unir los iones de calcio o magnesio con diferentes geometrías. El mismo motivo está presente en una gran familia de proteínas de unión a calcio, tales como parvalbúminas. La pérdida de calcio por tratamiento térmico induce grandes cambios conformacionales en la proteína, con pérdida de epítomos conformacionales. Sin embargo, los epítomos de unión a IgE restantes son suficientes para desencadenar reacciones alérgicas en sujetos alérgicos al pescado (Lewit-Bentley y Rety, 2000).
- Las caseínas son proteínas de mamíferos presentes en la leche que se unen a los iones de calcio formando agrupaciones en las que está incluido el fosfato de calcio amorfo estabilizados por  $\kappa$ -caseína. Estas agrupaciones se agregan para formar macroestructuras correspondientes a las micelas de la leche.

### 3.1.4. Estabilidad y resistencia a la digestión de los alérgenos alimentarios

Un aspecto fundamental para valorar la gravedad del alérgeno como potencial peligro alimentario es su grado de estabilidad. La estabilidad de un alérgeno se de-

fine como la capacidad para mantener su estructura nativa tridimensional (3D) tras el tratamiento térmico, químico o enzimático con proteasas. Cualquier cambio en la estabilidad de los alérgenos alimentarios condicionan su reactividad alérgica en el proceso de la alergia.

Si bien ningún motivo estructural único puede explicar la estabilidad de una proteína (Breiteneder y Mills, 2005), en los alérgenos alimentarios se han evidenciado ciertas características estructurales íntimamente relacionadas con su estabilidad como son; la estructura molecular  $\beta$ -barril de las cupinas, la presencia de enlaces covalentes disulfuro en prolaminas como las taumatinas (proteínas transportadoras de lípidos-TLPs), la N-glicosilación de proteínas alérgicas como globulina 7S de guisantes (con efecto estabilizante y de resistencia a proteólisis), y la formación de agregados no covalentes estables al calor en tropomiosinas de mariscos.

Otro aspecto de relevancia en la actividad biológica de los alérgenos alimentarios es su *digestibilidad*, es decir, la influencia de la digestión sobre su estabilidad fisicoquímica y su potencial alérgico. Se han aplicado diferentes modelos de digestión *in vitro* para intentar descubrir una correlación entre la resistencia a la proteólisis y las propiedades alérgicas de los alérgenos alimentarios (Astwood et al., 1996: FAO/OMS, 2001; Mouécoucou et al., 2004; Moreno, 2007). No obstante, actualmente no se han establecido evidencias científicas concluyentes sobre la relación digestibilidad *versus* potencial alérgico. Este hecho, junto con el efecto matriz del alimento que dificulta o favorece la accesibilidad de las enzimas digestivas al alérgeno proteico, determinan que no pueda aplicarse la resistencia a la proteólisis como un parámetro de predicción de la alergenidad. Por ello, las pruebas de digestión de alérgenos alimentarios tendrían que combinarse con ensayos inmunológicos al objeto de comprender la interacción de los péptidos derivados de la proteólisis con el sistema inmune.

### 3.1.5. Efectos del procesado sobre la alergenidad de los alimentos

Junto con la estabilidad y la digestibilidad de los alérgenos alimentarios, es preciso analizar el efecto del procesado de los alimentos como factor condicionante de la alergenidad. Las principales modificaciones con posible alteración del potencial alérgico incluyen el desdoblamiento y la agregación de proteínas, la proteólisis, la glicosilación y la glicación, la solubilidad y los efectos del pH, y el establecimiento de redes para la formación de gel (Paschke, 2009). La intensidad de los efectos dependerá de las condiciones del proceso, la naturaleza de la proteína y la composición de la matriz alimentaria. No obstante, la evidencia científica del efecto de procesado sobre

la alergenicidad de los alimentos se muestra caprichosa e impredecible. La razón no es otra que la multiplicidad de las estructuras proteicas alergénicas contenidas en un alimento completo, las cuales, a su vez, pueden responder de forma diferente a un mismo tratamiento; disminuyendo, permaneciendo inalterado o aumentando la actividad alergénica (Mills et al., 2009).

#### 3.1.5.1. *Procesado térmico*

Los tratamientos térmicos ocasionan alteraciones significativas de la estructura proteica cuya naturaleza y extensión estarán en función de la temperatura y duración del proceso térmico, de las características intrínsecas de la proteína y de las condiciones fisicoquímicas de su entorno, como el pH y la composición de la matriz.

Los cambios estructurales más relevantes son pérdida de las estructuras terciaria y secundaria a 55-70°C, escisión de enlaces disulfuro a 70-80°C, formación de nuevas interacciones intra/inter-moleculares, reordenamientos de enlaces disulfuro a 80-90°C y formación de agregados a 90-100°C (Davis y Williams, 1998). Estas modificaciones conducen a la desnaturalización de la proteína que presenta una estructura desorganizada en la que los epítomos conformacionales responsables de la alergenicidad son generalmente destruidos, aunque los epítomos lineales pueden mantenerse e, incluso, estando ocultos en la conformación nativa, ahora quedar expuestos con mayores posibilidades de alergenicidad. Además, en el procesado térmico se pueden generar nuevas estructuras inmunológicamente reactivas llamadas *neoalérgenos*, como son los productos finales de glicación avanzada (AGE) producidos por la reacción de Maillard de grupos amino de proteínas con azúcares (Mills et al., 2009).

El efecto del tratamiento térmico sobre la alergenicidad puede resultar impredecible, aunque intentar explicar la resistencia del alérgeno frente a los tratamientos permite valorar con mayor extensión su posible potencial alergénico. A este respecto, se ha establecido que el tostado a 140°C durante 40 minutos reduce unas 100 veces la alergenicidad de avellanas (Hansen et al., 2003). Por el contrario, el cacahuete tostado muestra una actividad alergénica aproximadamente 90 veces mayor que el cacahuete crudo (Maleki et al., 2000). La explicación podría encontrarse en la diferente resistencia al calor de ambos alérgenos, puesto que el alérgeno de la avellana (de la superfamilia Bet v 1) es termolábil, mientras que alérgeno del cacahuete (globulina de reserva) es termorresistente, lo que justificaría su **no** pérdida de actividad alergénica. Entonces ¿cuál es el motivo por el que la alergenicidad del cacahuete al tostarse se incrementa? Se indica como causa posible la capacidad de este alérgeno de formar trímeros al

tostarse facilitando su unión a las IgE. Este efecto también se ha descrito para otras legumbres como las lentejas.

También se ha investigado el efecto opuesto de un calentamiento húmedo *versus* un calentamiento seco sobre el potencial alergénico del cacahuete (Ara h 1 y Ara h 2) (Mondoulet et al., 2005). Mientras que el tostado (calentamiento en seco a alta temperatura) aumenta el potencial alergénico de los cacahuetes, el hervido (calentamiento húmedo a menor temperatura <100° C) y la fritura (calentamiento húmedo a alta temperatura, 120° C) lo disminuye. Estos hallazgos, junto con los hábitos alimenticios y de cocinado pueden explicar, en parte, las diferencias geográficas observadas en la prevalencia de la alergia al cacahuete que se muestra más baja en los países donde se consumen hervidos o fritos (por ejemplo, China) en comparación con los países occidentales (Beyer et al., 2001).

Algunos alérgenos de la nuez de Brasil (el Ber e 1), del sésamo (el Ses i 1) y de la manzana (Mal d 3-nsLTP), pertenecientes a la superfamilia de prolaminas, tienen una estructura plegada-constreñida que los hace inherentemente estables los tratamientos térmicos y químicos. Otros ejemplos de alérgenos estables al calor son las proteínas de leche y las prolaminas del trigo que forma el gluten. Además, se ha indicado recientemente que la alergenicidad de proteínas estables de anacardos no se ve afectada por procesos térmicos tales como el autoclavado, el blanqueado, el calentamiento por microondas y el tostado en seco (Venkatachalam et al., 2008).

### 3.1.5.2. Hidrólisis

La hidrólisis enzimática es el procesado industrial más utilizado para reducir la alergenicidad de una proteína cuya eficacia depende de dos aspectos claves del procesado; los sitios de hidrólisis (dependientes de la especificidad de las enzimas proteolíticas utilizadas) y el grado de hidrólisis (relacionado con la estructura proteica y las condiciones de trabajo). Se usan proteasas para reducir el potencial alergénico de la soja, la actinasa para la alergenicidad del arroz y tripsina/quimotripsina para la elaboración de fórmulas infantiles hidrolizadas.

La mayoría de los tratamientos proteolíticos generan hidrólisis parcial, de modo que no todos los epítomos son destruidos (Asero et al., 2000). La proteólisis puede destruir algunos epítomos, pero también puede desenmascarar otros epítomos lineales que estaban enmascarados en la estructura nativa 3D y/o localizados en dominios hidrófobos de la proteína, convirtiéndolos en disponible para la unión a IgE. Incluso

algunos péptidos resultantes de hidrólisis parcial siguen siendo alergénicos porque contienen el epítipo y/o pueden formar agregados alergénicos (Paschke, 2009).

La hidrólisis química es menos utilizada como procesado industrial para reducir la alergenicidad y, en general, suele aplicarse en combinación con el tratamiento con calor y con altas presiones hidrostática (*High Pressure Processing-HHP*). Se ha obtenido una proteína de trigo (Akiyama et al., 2006) y salmón (Sletten et al., 2010) mediante hidrólisis química que presenta menor actividad antigénica. Por el contrario, la desamidación (ruptura del grupo amino) por hidrólisis química de proteínas de gluten con el objetivo de mejorar su solubilidad y aplicaciones tecnológicas ha ocasionado reacciones alérgicas graves cuando son consumidas por sujetos tolerantes al trigo (Denery-Papini et al., 2012).

#### 3.1.5.3. Fermentación

El proceso de fermentación también influye en la alergenicidad de los alimentos. En la fermentación de la leche se ha observado la disminución de la capacidad alergénica de la  $\beta$ -lactoglobulina en leche fermentada y yogur (Ehn et al., 2004), posiblemente debido a la destrucción de algunos epítipos de este alérgeno al hidrolizarse parcialmente por la actividad enzimática del cultivo iniciador. La fermentación con bacterias lácticas (*Lactobacillus helveticus* y *Streptococcus thermophilus*) de leche descremada también disminuyó la actividad alergénica de la  $\alpha$ -lactoalbúmina y la  $\beta$ -lactoglobulina (Bu et al., 2010). Respecto a la fermentación de la soja y sus productos con bacterias y levaduras, tales como *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Saccharomyces cerevisiae*, etc..., en general reduce la inmunoreactividad de los alérgenos de soja (Song et al., 2008).

#### 3.1.5.4. Procesamiento por alta presión

Huang et al. (2014) revisaron la potencial aplicación de altas presiones hidrostáticas (*High Pressure Processing-HHP*) al objeto de reducir la alergenicidad de los alimentos. Se indica que su efecto es variable dependiendo la estructura de la proteína, la presión aplicada (en general entre 100-400 megapascales MPa), la temperatura y la duración del tratamiento. La reducción de la alergenicidad por influencia de las altas presiones parece estar relacionada con la desnaturalización de proteínas y la inducción de cambios conformacionales que conducen a la destrucción de epítipos conformacionales, presentando más accesibles los epítipos lineales a las enzimas

digestivas. (Estrada-Girón et al., 2005; Kleber et al., 2007; Mills y Mackie, 2008; Peñas et al., 2011).

#### 3.1.5.5. *Otros procesos de conservación*

El tratamiento con luz ultravioleta pulsada de extractos de cacahuete y de mantequilla de cacahuete líquida puede reducir su alergenicidad (Chung SY et al., 2008), al igual que ocurre con la aplicación de ultrasonidos en camarón (Li et al., 2006) y la ultrafiltración del jugo de melocotón y el néctar (Brenna et al., 2000).

#### 3.1.5.6. *Procesado múltiple*

Es improbable que un único proceso reduzca o elimine eficazmente la alergenicidad de un alimento. Por ello, resulta lógico plantear la hipótesis de que la combinación de dos o más procesos podría reducir más ampliamente la inmunoreactividad de los alimentos. Este planteamiento es conocido en el ámbito de la Tecnología Alimentaria como *teoría de barreras u obstáculos*. No obstante, es preciso matizar que este efecto de la combinación de procesos puede resultar nuevamente impredecible.

Se ha indicado que la alergenicidad de huevos y sus derivados puede disminuirse en unas 100 veces si se combinan tratamientos enzimáticos y térmicos (Hildebrandt et al., 2008). Al aplicar simultáneamente tratamientos enzimáticos y HHP se consigue una menor capacidad alergénica de la ovoalbúmina en los hidrolizados de huevo. En contraste a estos resultados, se ha observado que la alergenicidad de almendra, nuez de anacardo y nogal se mantuvo estable después de la irradiación  $\gamma$  (1-25 kGy), incluso cuando se combinó con procesados térmico como autoclave, tostado en seco, blanqueado, torrefacción y calentamiento por microondas (Su et al., 2004).

#### 3.1.6. *Reactividad cruzada entre alérgenos alimentarios*

El estudio de la *reactividad cruzada* entre alérgenos resulta fundamental para la comprensión etiológica, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las alergias alimentarias. La reactividad cruzada se produce cuando los anticuerpos IgE, originariamente desencadenados contra un alérgeno concreto, también se unen a otro alérgeno diferente. Ocurre entre alérgenos que presentan una alta homología de secuencia y/o similar estructura tridimensional con epítomos comunes.

Los alérgenos que provocan reactiva cruzada son proteínas ubicuas del reino animal y, fundamentalmente, del reino vegetal, que desempeñan funciones biológicas primordiales, en especial, de tipo defensivo. Esto supone que sus secuencias y estructuras se mantengan a lo largo de la evolución de los seres vivos, encontrándolas en distintas especies de seres vivos, con una conformación idéntica o con escasos cambios.

A estos alérgenos homólogos, presentes en multitud de organismos y responsables de reactividad cruzada de IgE entre especies relacionadas o no taxonómicamente, se les denominan “*panalérgenos*” (Hauser et al., 2010), destacando por su prevalencia y su trascendencia clínica los siguientes (Bonds et al., 2008):

- Las profilinas, que son responsables de reactividad alérgica cruzada entre alimentos vegetales, pólenes, látex y veneno de himenópteros, debido a una secuencia de aminoácidos altamente conservada entre unas especies y otras, llegando a una homología del 70-85%.
- Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), que tienen un papel relevante en la alergia a frutas de la familia de las rosáceas y en reacciones alérgicas cruzadas con el polen de abedul, el de artemisa y el apio (Hauser et al., 2010).
- Los homólogos al alérgeno principal del polen de abedul, que ocasionan con frecuencia una reactividad cruzada entre pólenes, frutas y verduras.
- La tropomiosina, que se le atribuye la reactividad cruzada entre ácaros y crustáceos, es decir, entre alérgenos respiratorios y alimentarios.
- Las polcalcinas, presentes en el polen de malezas, de árboles (como el olivo) y de gramíneas, manteniendo al menos el 75% de su secuencia de aminoácidos entre unas especies y otras.
- Los Determinantes de Carbohidratos de Reactividad Cruzada (CCDs), responsables de reactividad cruzada entre ciertos pólenes, algunos alimentos vegetales y veneno de himenópteros.

Manifestaciones clínicas representativas de esta reactividad cruzada son el síndrome látex-frutas y el síndrome de alergia polen-alimentos. En ambos síndromes se producen sensibilizaciones de individuos por aeroalérgenos y, posteriormente, se manifiesta el cuadro clínico de la alergia por la ingestión de alérgenos alimentarios.

El *síndrome látex-frutas* muestra una reactividad cruzada entre alérgeno de contacto, aeroalérgenos y alérgenos alimentarios. Los alimentos vegetales más implicados son el plátano, el aguacate, el kiwi y la castaña, y los panalérgenos responsables de esta reactividad cruzada son las *quitinasas de clase I*, proteínas de defensas de estos

alimentos que comparten un dominio común (llamado *heveína*) con un alérgeno principal del látex (*proheveína del látex*, Hev b6).

El *síndrome de alergia polen-alimentos*, mediado por sensibilización a través de inhalación de aeroalérgenos, contempla cuadros tan variados como la alergia al polen de abedul y frutas rosáceas, o la alergia al polen de artemisa, apio y zanahoria. El hecho de que, en los niños, la alergia alimentaria preceda a la hipersensibilidad a aeroalérgenos y que, en los adultos, ocurra habitualmente lo contrario es una característica inmunológica destacable de este síndrome. Lo que sugiere que la mayoría de las alergias alimentarias en adultos son el resultado de sensibilizaciones primarias a antígenos inhalados y de la reactividad cruzada con alérgenos alimentarios.

### 3.2. Caracterización del peligro alimentario de los alérgenos

La caracterización del peligro alimentario de los alérgenos supone una evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de sus efectos nocivos para la salud al estar presente en los alimentos. La caracterización cualitativa se centrará en el estudio epidemiológico de las alergias alimentarias, en la descripción de sus manifestaciones clínicas y la valoración de su prevalencia y de los factores condicionantes de la misma. La caracterización cuantitativa, al tratarse los alérgenos alimentarios de un peligro químico, deberá realizarse mediante una evaluación dosis-respuesta.

#### 3.2.1. Síntomas clínicos de las alergias alimentarias

En términos generales la sintomatología clínica de las alergias alimentarias es predecible y leve, aunque en ciertos casos pudiera manifestarse de forma imprevisible y aguda, causando incluso la muerte (ILSI, 2003). El repertorio de síntomas y signos clínicos es amplio y afecta, con variable severidad y duración, a diferentes órganos y sistemas. En un 89% de los casos se presentan manifestaciones clínicas cutáneas, en un 21% gastrointestinales, en un 13% respiratorias y, afortunadamente, sólo en un 2% se provoca una anafilaxia con desenlace fatal (Pérez Cabrejas, 2014).

Las manifestaciones clínicas cutáneas más frecuentemente indicadas son urticaria (Zuberbier et al., 2004), prurito, eritema, angioedema y dermatitis atópica. Aproximadamente el 90% de las alergias alimentarias en niños con dermatitis atópica son debidas a la ingestión de huevo, leche, cacahuets, soja y trigo (Sampson, 1997; Heine, 2006), mejorándose de forma significativa la patología al excluir estos alimentos de la



dieta (Greenhawt, 2010). La conjuntivitis también es síntoma de la alergia alimentaria, aunque es más frecuente su presentación conjunta con la rinitis en cuadros asmáticos (Oehling et al., 1992; Kurosaka et al., 2011).

El cuadro clínico gastrointestinal adverso de las alergias alimentarias varía desde leves molestias bucales tras la exposición al alérgeno, hasta la diarrea severa y el retraso en el desarrollo, afectándose cualquier parte del tracto gastrointestinal. Es común que estas características clínicas se presenten en conjunto como parte de un síndrome mixto de enfermedad. Destaca el *Síndrome de Alergia Oral (Oral Allergy Syndrome-OAS)* por contacto directo con alimentos alergénicos que, generalmente, cursa con picazón en boca y farínge, pápula oral, irritación e hinchazón de labios, angioedema labial y edema de glotis. Y aunque resulta más improbable, esta sintomatología pudiera ser más severa al generalizarse a otros órganos y originar complicaciones potencialmente mortales como el shock anafiláctico o anafilaxia (Rodríguez y col., 2000; Webber y England, 2010). El OAS se asocia con una mayor frecuencia a la exposición de alérgenos lábiles selectivos de frutas y verduras frescas-cruadas, comparado con los alérgenos de origen animal (Schafer y col., 2001; Sugita et al., 2007).

La respuesta inflamatoria de la alergia alimentaria induce la dismotilidad de la mucosa esofágica y gástrica, ocasionando vómitos (Heine, 2006) y reflujo gastroesofágico. Igualmente ocasiona una pérdida de la estructura normal de la mucosa intestinal, alterando su función digestiva-absortiva y ocasionando un síndrome de malabsorción y secreción intestinal de fluidos. Consecuencia de ello son los cuadros de enteropatías (Vighi et al., 2008) y diarreas, a veces de índole severo, que pudieran causar retrasos del crecimiento en la infancia y la niñez (Savilahti, 2000; Walker-Smith y Walker, 2003).

Otros síntomas de índole gastrointestinal son el cólico del lactante, que afecta aproximadamente entre el 7% y el 20% de los bebés (Lucassen et al., 2001), así como el estreñimiento, frecuente en niños con alergia a la leche de vaca (hasta el 10%), aunque también se ha descrito para otros alimentos (Kiefte-de Jong et al., 2010).

Las principales manifestaciones clínicas respiratorias de las alergias alimentarias son el asma, el síndrome de Heiner, el edema laríngeo y la rinitis. El asma, puede constituir un elemento principal de la reacción anafiláctica generalizada con desenlace fatal, especialmente en individuos asmáticos que, a su vez, son alérgicos alimentarios. Por tanto, la evaluación del historial clínico de estos individuos debiera considerar las co-morbilidades asociadas con alérgenos ambientales (Rancé y Dutau, 2002). El síndrome de Heiner es un raro síndrome de hipersensibilidad pulmonar que afecta principalmente a niños pequeños sensibilizados a la leche de vaca y se caracteriza

por hemosiderosis pulmonar, pérdida de sangre en el tubo digestivo, diarrea, anemia ferropénica y retraso de crecimiento (Moissidis et al., 2005). El edema laríngeo cursa con disnea inspiratoria, voz roca/afonía y disfagia, siendo frecuentemente que se presente como parte de una reacción anafiláctica mediada por la alimentación, la cual puede derivar en una posible obstrucción de las vías respiratorias y, en el peor de los casos, en un paro respiratorio (Summers et al., 2008).

Respecto a la anafilaxia o shock anafiláctico, resulta prioritario indicar que se trata de una enfermedad aguda, potencialmente peligrosa para el estado de salud, que pudiera finalizar, a veces, en muerte del sujeto. Se afecta el sistema cardiovascular, el tracto respiratorio, la boca, la faringe y la piel, con la aparición de los síntomas orofaríngeos, cutáneos y respiratorios anteriormente descritos, que pueden manifestarse de manera individual o conjuntamente (Sampson, 2006). La función respiratoria puede verse seriamente comprometida y el choque anafiláctico desencadenar en un colapso cardiovascular, un marcado descenso en la presión arterial, arritmia cardíaca y, en el peor de los casos, un paro cardíaco. Los síntomas, su secuencia y su gravedad puede variar de un episodio a otro y de un individuo a otro. En la anafilaxia mortal inducida por alimentos, los síntomas iniciales se desarrollan normalmente entre 3 a 30 minutos, y los síntomas respiratorios severos entre 20 a 150 minutos de exposición (Pumphrey y Gowland, 2007). Los sujetos asmáticos que, además, son alérgicos a los alimentos muestran un mayor riesgo de sufrir las más severas reacciones anafilácticas a los alimentos (González-Pérez et al, 2010; Calvani et al, 2011).

### 3.2.2. *Epidemiología de las alergias alimentarias*

#### 3.2.2.1. *Consideraciones metodológicas*

La fiabilidad de estudio epidemiológico de las alergias alimentarias viene cuestionada, en gran medida, por el diagnóstico realizado de estas reacciones y por la población objeto de análisis. Ambas variables, criterio de diagnóstico y selección de población, dificultan la comparación de resultados y la determinación de conclusiones finalistas.

Para el cálculo de la prevalencia de alergias alimentarias, la mayoría de las investigaciones epidemiológicas se basan en reacciones adversas alimentarias autoinformadas/autopercibidas por el sujeto afectado (Rona et al, 2007; Universidad de Portsmouth, 2013; Nwaru et al, 2014). Son estudios fáciles de realizar, basados en cuestionarios y pueden incluir un gran número de sujetos (normalmente no seleccionados) de la población general. El principal inconveniente es que, en estos estudios, no

se diferencian entre alergia alimentaria y reacción adversa a alimentos no inmunitaria, lo que supone una sobrestimación de la prevalencia de alergias alimentarias. No obstante, resultan valiosos porque indican la proporción de sujetos que pueden seguir restricciones dietéticas para evitar el consumo de alimentos que le son perjudiciales, independientemente de si tienen alergia alimentaria o no (Soller et al., 2012).

El diagnóstico en sujetos con alergias alimentarias auto-informadas podría reforzarse mediante la aplicación de pruebas positivas de punción cutánea (*Skin Prick Test-SPT*) respecto al alimento sospechoso. No obstante, estas pruebas muestran un bajo valor predictivo positivo que, unido al hecho de que se realizan en un subgrupo poblacional seleccionado por su alta sospecha de alergia alimentaria, suponen, de nuevo, la sobreestimación de la prevalencia de la alergia alimentaria. Los datos de prevalencia que se expondrán a continuación son referidos a la población general, no considerándose datos de sujetos seleccionados en base a su riesgo o condición de enfermedad.

#### 3.2.2.2. Prevalencia

La prevalencia de alergias alimentarias en los países desarrollados es incierta. La escasez de estudios disponibles para algunas áreas geográficas y el uso de diferentes metodologías para recuperar los datos de prevalencia son las principales razones de esta incertidumbre. A este respecto, varios estudios científicos y metaanálisis informan sobre la discrepancia entre la prevalencia de alergia alimentaria autopercibida y confirmada entre niños y adultos (Zuberbier et al., 2004, Osterballe et al, 2005; Pereira et al, 2005; Rona et al, 2007; Venter et al, 2008; Nwaru et al, 2014).

El metaanálisis de Rona y colaboradores (2007) analizó, a partir de datos de Europa, E.E.U.U. y Australia/Nueva Zelanda, la prevalencia de alergia alimentaria a cinco alérgenos (leche, huevos, cacahuètes, pescado y mariscos) en grupos estratificados por edad (niños y adultos). La prevalencia agrupada de alergia alimentaria autoinformada a cualquiera de estos cinco alimentos alergénicos fue del 12% y 13% para adultos y niños respectivamente. Sin embargo, cuando el diagnóstico de la alergia alimentaria se basó en una prueba de provocación oral, la prevalencia agrupada disminuyó hasta el 3% para adultos y niños conjuntamente. En 2014 se publica un segundo metaanálisis sobre alergias alimentarias para la población europea (Nwaru et al., 2014), en el que se estima una prevalencia puntual del 5,9% y del 6,9% para adultos y niños respectivamente. No obstante, cuando el diagnóstico de la alergia alimentaria fue confirmado por una prueba de provocación, la prevalencia de la alergia

alimentaria en Europa era sólo del 0,9% tanto en adultos y niños. Un factor limitante de ambos metanálisis fue la alta heterogeneidad entre los estudios utilizados para estimar la prevalencia de la alergia alimentaria.

Se indica que el 75% de las reacciones alérgicas en niños se deben a un número limitado de alimentos representados por el huevo, el cacahuete, la leche de vaca, el pescado y diversos frutos secos. Entre los adultos, el 50% de las alergias alimentarias son ocasionadas por las frutas del grupo de látex (kiwi y plátano), las frutas de la familia de las rosáceas (manzanas, peras, melocotón, ciruelas y pasas), las verduras de la familia Apiaceae (zanahoria y apio), y diferentes nueces y cacahuetes (Sastre, 2010; Dupont, 2011)

Respecto a la anafilaxia, en Reino Unido se indica que las muertes registradas por esta enfermedad entre 1992-2003 fueron 202 fallecidos y una tasa de 0,33 por año y por millón. La causa del 31% de estas muertes (n=63) fue considerada como *"alimento o posible alimento"*, lo que corresponde aproximadamente a 0,1 muertes por año y por millón, siendo los frutos de cáscara y los cacahuets los que contribuyeron al 50% de los casos de anafilaxia (Pumphrey, 2004). En E.E.U.U. (2001-2006) se registraron 31 fallecimientos por anafilaxia alimentaria y, de nuevo, los cacahuets y los frutos de cáscara fueron los alimentos alergénicos más implicados. Es importante matizar que todos los sujetos para los que existían datos sufrían asma (Bock et al., 2007). A este respecto, se considera que la alergia alimentaria constituye un importante factor de riesgo para el asma grave y episodios de asma potencialmente mortales (Pumphrey, 2004; Bock et al., 2007; Liu et al., 2010). En Alemania (2006-2009), los alérgenos alimentarios fueron los responsables del 58% de las 197 reacciones anafilácticas en niños y adolescentes (Hompe et al., 2011), destacando las leguminosas, los frutos de cáscara y los cacahuets, y, en menor medida, la leche de vaca y el huevo.

### 3.2.3. *Influencia de los factores ambientales e individuales en la distribución de las alergias alimentarias*

La presentación de la alergia alimentaria está condicionada por la susceptibilidad del huésped y la exposición al alérgeno. Se estima que factores genéticos de susceptibilidad, causas regionales o locales (exposición al polen, o distintos hábitos alimentarios) y/o diferencias culturales son las causas responsables de las diferencias en la notificación de alergias alimentarias entre países, limitando la posible extrapolación de los datos de prevalencia entre poblaciones (Woods et al., 2001). La bibliografía propone diversos factores ambientales e individuales como posibles

condicionantes del riesgo de presentación de alergias alimentarias, aunque el grado de inconsistencia con respecto a los factores estudiados y los resultados obtenidos obligan a tener cautela en su consideración (Nwaru et al., 2014). Algunos de estos factores se discuten a continuación.

### 3.2.3.1. Factores ambientales

#### **Consumo de alimentos-hábitos alimentarios**

El consumo de alimentos pudiera condicionar la aparición de la alergia alimentaria en función de la cantidad y la frecuencia de consumo de alimentos alergénicos. No todos los alimentos muestran la misma alergeinicidad, entendida ésta como la capacidad intrínseca para inducir sensibilización y provocar reacciones alérgicas en la población general. La alergenidad de los alimentos viene determinada por su contenido en proteínas alergénicas y por sus hábitos de consumo, considerándose alimentos altamente alergénicos la leche, el huevo, el pescado y otros mariscos, cacahuetes y otros frutos secos, soja, semillas de sésamo y el apio.

Los hábitos alimentarios determinan el consumo de alimentos y, por tanto, condicionan la presentación de las alergias alimentarias. El consumo frecuente de un alimento puede hacer más probable la sensibilización al alimento y la activación de las reacciones clínicas. Consumir más habitualmente un alimento concreto, en un entorno geográfico dado, podría aumentar el riesgo de alergia a este alimento, en comparación con zonas donde el consumo del mismo es más esporádico. Un ejemplo sería las mayores tasas de prevalencia de la alergia al cacahuete en América del Norte y el Reino Unido que en los países mediterráneos. Concretamente, niños judíos que viven en Reino Unido presenta una prevalencia de alergia al cacahuete 10 veces mayor que los niños judíos de Israel (Du Toit et al., 2008). Estas diferencias en la prevalencia pueden deberse al nivel de exposición al alérgeno o el procesamiento de alimentos (Lack, 2012).

#### **Proteínas alergénicas en los alimentos**

Tienen mayores probabilidades de convertirse en alérgenos aquellas proteínas que se presentan en grandes cantidades en un alimento (p.e., proteínas de almacenamiento de nueces y semillas que pueden llegar a representar la mitad de su peso). En productos vegetales, la alergenidad puede depender de la variedad de vegetal cultivado y de las condiciones de crecimiento, lo que contribuye a posibles variaciones geográficas en la presentación de alergias alimentarias (Codina et al., 2003).

## **Introducción de los alimentos y la lactancia materna**

Un tema altamente debatido es el consumo de alimentos en los lactantes en riesgo de sufrir enfermedades atópicas (Greer et al., 2008). No se ha aportado evidencia científica sobre el hecho de que restricciones de la dieta materna durante el embarazo resulte decisiva en la prevención de la enfermedad atópica (asma, rinitis, alergia alimentarias o eczemas) en bebés (Kramer y Kakuma, 2012). Por otra parte, la lactancia materna exclusiva de lactantes en situación de riesgo, frente a la alimentación con fórmulas a base de leche de vaca intacta, se asocia con una menor incidencia de eczema y de alergia a la leche de vaca en los dos primeros años de vida (Greer et al., 2008; Boyce et al., 2011). Si no hubiera lactancia materna, una intervención dietética temprana con hidrolizados de proteínas de leche de vaca podría reducir significativamente la presentación de futuras manifestaciones alérgicas (Osborn y Sinn, 2006; Szajewska y Horvath, 2010). En términos generales, la evidencia científica actual recomienda la práctica de la lactancia materna exclusiva frente a una alimentación con fórmula láctea hidrolizada al objeto de prevenir la alergia en recién nacidos (Osborn y el Sinn, 2006). En la Unión Europea no se dispone de una definición reguladora del nivel de hidrólisis de proteínas en fórmulas lácteas y, por tanto, son necesarios estudios clínicos para obtener evidencia científica del potencial de las fórmulas lácteas hidrolizadas en la prevención de manifestaciones clínicas, a corto y largo plazo, de la alergia alimentaria en los lactantes en riesgo que no son amamantados.

Respecto a la introducción de la alimentación complementaria para reducir la sensibilización alérgica de bebés en riesgo, no existe evidencia científica suficiente para recomendarla antes de los cuatro meses para alcanzar este propósito. Tampoco se aportan hallazgos científicos convincentes respecto a la hipótesis de que evitar alimentos, o a introducirlos tardíamente, más allá de cuatro a seis meses pudiera reducir el riesgo de alergias en los bebés con riesgo (Greer et al., 2008; Muraro et al., 2014b). Más bien se ha mostrado la preocupación de que esta práctica pudiera conllevar una ingesta inadecuada nutricional, déficit de crecimiento y problemas de alimentación (Boyce et al., 2011).

## **Otros factores ambientales que modulan las reacciones alérgicas a los alimentos**

Otro factor ambiental que pudiera modular las reacciones alérgicas a los alimentos es la denominada "*hipótesis de la higiene*", la cual sugiere que la ausencia de exposición temprana a microorganismos aumenta la susceptibilidad a las enfermedades atópicas mediante la modulación del desarrollo del sistema inmune (Prescott et al., 2010;

Gourbeyre et al., 2011). Otros estudios son contrarios a esta hipótesis ya que asocian ciertos parásitos (p.e., *Ascaris suum*) e infecciones víricas respiratorias con un mayor riesgo de desarrollar alergia alimentaria (Ben-Shoshan et al., 2012).

### 3.2.3.2. Factores individuales

Algunos de los factores individuales condicionantes del desarrollo de la alergia alimentaria son los antecedentes genéticos, la historia familiar de atopia, la presencia de otras enfermedades alérgicas, la edad, el género, el nivel socioeconómico y la etnicidad (Nwaru et al., 2014).

#### **Antecedentes genéticos**

Una historia familiar de alergia alimentaria supone un factor de riesgo importante para el desarrollo futuro de la misma (p.e., tener un hermano con alergia al cacahuete aumenta por cinco el riesgo de desarrollar alergia al cacahuete) (Hourihane et al., 1996). Recientemente se ha considerado como factor genético que pudiera condicionar la aparición de alergias alimentarias a las mutaciones en el gen de la profilagrina (FLG) con pérdida de la función de filagrina (FLG-LOF) (proteína epidérmica con un papel en la función de barrera de la piel). Se ha sugerido que estas mutaciones (FLG-LOF) podrían modular el riesgo de alergia alimentaria mediante la sensibilización temprana a los alimentos debido a la alteración de la función barrera de la piel (Brown et al., 2011; Filipiak-Pittroff et al, 2011; Venkataraman et al, 2014).

#### **La edad y el género**

La edad puede condicionar la incidencia de las alergias alimentarias (Osterballe et al, 2005; Pereira et al, 2005; Rona et al, 2007; Venter et al, 2008; Zuidmeer et al, 2008; Osterballe et al, 2009). En este sentido, se indica que las alergias al huevo, a la leche y al cacahuete son más comunes entre los niños, mientras que la alergia a los mariscos es más frecuente en adultos. La dependencia de la alergia alimentaria respecto de la edad puede ser explicada por la llamada "*marcha atópica*" (definida como secuencia de presentación y progresión de signos clínicos atópicos) y por factores de exposición, entre los cuales se indican los elevados consumos de leche en niños pequeños y de crustáceos en adultos.

La medida en qué el género puede determinar la susceptibilidad individual a la alergia alimentaria no ha sido suficientemente investigada. Los escasos datos disponibles muestran que en adultos la alergia alimentaria es algo más común en las



mujeres (Schafer et al, 2001; Zuberbier et al, 2004), estableciéndose una proporción de 3 mujeres:2 hombres, mientras que, en niños parece ser más común en varones (Ben-Shoshan et al., 2012). Esta influencia del género podría ser debida a las diferencias de índole fisiológico o de comportamiento en la búsqueda del estado de salud.

### **Otros factores individuales**

Ciertos estudios contemplan una posible influencia de factores socioeconómicos sobre la presentación de la alergia alimentarias cuya frecuencia aumenta en las poblaciones de nivel socioeconómico más alto, aunque esa sugerencia aún es controvertida y no goza del pleno apoyo científico (Liu et al, 2010; Metsala et al, 2010; Gupta et al, 2011). Esta asociación directa entre el nivel socioeconómico de padres y la alergia alimentaria en niños podría justificarse por la mayor demanda de consulta médica de padres de nivel socioeconómico alto respecto a padres de bajo nivel socioeconómico. A esta justificación se le podría sumar el factor de la residencia, ya que vivir en zonas rurales alejadas de las ciudades y, a veces, los costes significativos del transporte dificultan el acceso a la atención médica primaria y especializada. Por ello, el nivel socioeconómico y la residencia en grandes ciudades podrían considerarse como factores de riesgo de alergia alimentaria infantil (Mullins et al., 2010).

La etnicidad puede ser un factor influyente en la prevalencia de la alergia alimentaria, si bien, las posibles diferencias pudieran estar más relacionadas con aspectos genéticos de la etnia, con sus hábitos alimentarios e, incluso, con las distintas prevalencias de alergia alimentaria en el país de origen de la etnia inmigrante. Se estima que, en general, los inmigrantes procedentes de países menos desarrollados presentan un menor número de enfermedades atópicas en el momento que emigran. No obstante, se adaptan poco a poco al nuevo entorno y, aproximadamente en una década, se vuelven más similares a las personas originarias del país de destino (Kalyoncu y Stalenheim, 1992), presentando niveles parecidos de atopía (Tobias et al., 2001).

Otros factores individuales, tales como el ejercicio físico, el alcohol, los antibióticos, los inhibidores de la acidez gástrica y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), podrían aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas alimentarias (Sicherer y Sampson, 2013).

#### *3.2.4. Evaluación dosis-respuesta*

La caracterización del peligro alimentario de los alérgenos alimentarios requiere una evaluación dosis-respuesta. Se pretende obtener una información cuantitativa



sobre la exposición a un nivel del peligro y la posibilidad, naturaleza y gravedad del efecto adverso que provoca. Para la mayoría de los efectos provocados por un peligro alimentario existe una dosis o concentración mínima por debajo de la cual no se producirán efectos adversos. Es lo que se denomina el *umbral de peligro*. El objetivo sería determinar las concentraciones de alimentos y/o ingredientes alergénicos por debajo de las cuales la mayoría de los consumidores sensibilizados no corren el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas graves.

En el caso de los alérgenos alimentarios se reconoce una relación dosis-gravedad y que los sujetos que reaccionan a dosis muy bajas son los que están más expuestos a una reacción severa (Hourihane y Knulst, 2005). No obstante, el umbral real de peligro, tanto individual como poblacional, se desconoce. Por ello es fundamental caracterizar los umbrales de peligro, es decir, cuantificar las concentraciones de alérgenos por debajo de las cuales la mayoría de los consumidores sensibilizados no corren el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas graves.

El establecimiento de los umbrales de peligro para los alérgenos alimentarios es una tarea prioritaria para poder alcanzar el objetivo de la seguridad alimentaria, si bien, existe una gran dificultad en su desarrollo debido a la variabilidad individual de cada persona a sufrir una alergia alimentaria.

Los gestores del riesgo alimentario, entre los que se encuentran los veterinarios de salud pública, necesitan conocer estos umbrales de peligro para poder tomar las decisiones más correctas a la hora de proteger la salud de los consumidores frente a las alergias alimentarias. En este sentido se están proponiendo umbrales de peligro tales como el *nivel de efecto adverso no observado* (*No Observed Adverse Effect Level-NOAEL*) es la dosis probada más alta de un alimento alergénico que no desencadena una reacción adversa en un individuo alérgico. También se utilizan otros umbrales como el término *menor nivel de efectos adversos observados* (*Lowest Observed Adverse Effect Level-LOAEL*) y el concepto de *dosis mínima de inducción* (*Minimum Eliciting Dose-MED*) para describir los niveles individuales de exposición al alérgeno por debajo de los cuales es improbable que reaccione un individuo alérgico. En la alergia alimentaria, el umbral real (población) no se conoce a menudo y, por ello, se utiliza la dosis de inducción/provocación más baja observada (*Lowest Observed Eliciting Dose-LOED*), similar al LOAEL para los productos químicos (Spanjersberg et al., 2007, Blom et al., 2013). Actualmente, en el caso concreto de los alérgenos alimentarios, se están definiendo nuevos umbrales de peligro tales como la dosis de referencia y el nivel de acción, en función de los cuales se podrían establecer exenciones de ciertos alérgenos en el etiquetado de los alimentos.

### **3.3. Evaluación de la exposición a alérgenos alimentarios**

El tercer componente de la evaluación del riesgo de alérgenos alimentarios se corresponde con la evaluación de la exposición que determina la naturaleza y el alcance de la exposición a una sustancia (peligro alimentario) en diversas condiciones. Consiste en la cuantificación de la exposición/ingesta de un determinado alérgeno en un individuo o población, considerándose todas las posibles fuentes de incorporación de ese alérgeno.

El cálculo de la exposición/ingesta requiere información sobre la concentración de la sustancia peligrosa en las fuentes (en este caso los alimentos) y la ingesta total de alimentos que contienen la sustancia peligrosa (en este caso el alérgeno alimentario). Además, se debe tener en cuenta la incertidumbre con respecto a la exposición debida a la información limitada y las restricciones en los modelos y métodos aplicados. No obstante, la disponibilidad de esta información es limitada debido a la complejidad química y estructural de los alérgenos y a las restricciones de su análisis en los alimentos. Esta incertidumbre condiciona de forma significativa la gestión del riesgo de los alérgenos alimentarios, puesto que conocer los niveles exactos de exposición segura a estos alérgenos, mejoraría las estrategias de control y prevención de las alergias alimentarias.

## **4. GESTIÓN DEL RIESGO DE ALÉRGENOS ALIMENTARIOS**

Para finalizar el discurso trataré de explicarles el marco vigente de la gestión del riesgo de los alérgenos alimentarios. En esta labor de gestión, las autoridades competentes, en función de lo dictaminado en la evaluación del riesgo, toman decisiones y eligen las opciones más apropiadas para evitar o disminuir el riesgo, ejecutándolas y realizando el seguimiento de las mismas.

### **4.1. Herramientas de gestión del riesgo de alérgenos alimentarios**

En relación a los alérgenos alimentarios, actualmente las principales medidas adoptadas por los gestores de riesgo alimentario (entre ellos el veterinario de salud pública) han sido;

- la publicación del Reglamento (UE) 1169/2011 sobre información alimentaria facilitada al consumidor
- la integración definitiva e ineludible de la gestión de alérgenos en el Sistema de Autocontrol del operador de empresa alimentaria

- y la activación de los procesos de Control Oficial de los Alimentos de la autoridad competente para vigilar y estimular el cumplimiento de la normativa vigente

El 13 de diciembre del 2016 el Reglamento (UE) 1169/2011 entró en vigor en la totalidad de su articulado. Como marco legislativo obligatorio tiene como finalidad última garantizar un alto nivel de protección de la salud y los intereses de los consumidores en relación con la información alimentaria. Es un Reglamento que surge, en gran medida, como respuesta a la presión social de los consumidores preocupados por la escasa e inapropiada información disponible de los alimentos que consumen. Por ello, recoge en su articulado las necesidades y las diferentes percepciones de información que los consumidores demandan.

El Reglamento (UE) 1169/2011 establece los principios generales, los requisitos y las responsabilidades que rigen la información alimentaria y, en particular, el etiquetado de los alimentos. Diferencia entre la información alimentaria obligatoria y la voluntaria, y entre alimentos envasados y sin envasar. En su artículo 9, apartado 1.c, dispone que es *“mención obligatoria”* en la información alimentaria de *“todo ingrediente o coadyuvante tecnológico que figure en el anexo II....., que cause alergias o intolerancias y se utilice en la fabricación o la elaboración de un alimento ...”*. Dicho anexo II contempla 14 grupos de alérgenos alimentarios que son: huevos, pescado, leche, crustáceos, moluscos, cereales, cacahuetes, soja, frutos de cáscara, apio, mostaza, sésamo, altramuces y dióxido de azufre-sulfitos. Al objeto de garantizar una mejor información de los consumidores, esta lista de alérgenos será objeto de examen continuo y, si procede, de una actualización sistemática a tenor de los últimos avances científicos y conocimientos técnicos.

En los alimentos envasados, la información obligatoria de los alérgenos se realizará a través del etiquetado, indicando en la lista de ingredientes la denominación del alérgeno contemplado en el anexo II del Reglamento 1169/2011. Esta denominación tendrá que destacarse claramente del resto de la lista de ingredientes mediante el tipo de letra, el estilo o el color de fondo (artículo 21). Además, se contempla una información voluntaria sobre la posible presencia no intencionada en el alimento de sustancias o productos que causen alergias o intolerancias, cuyo desarrollo está pendiente de actos de ejecución de la Comisión Europea (artículo 36.3.a). Esta información voluntaria se le conoce como el *etiquetado facultativo de alérgenos (“puede contener”)*.

En alimentos sin envasar **sigue siendo obligatorio** informar de los alérgenos alimentarios, si bien, serán los estados miembros de la UE los que decidan las medidas nacionales se adoptar para cumplir esta exigencia (artículo 44). A este respecto,

nuestro país aprobó el Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, por el que se aprueba la *“norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presentan sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, ...”*. Este Real Decreto establece que, en alimentos sin envasar, la declaración obligatoria de alérgenos puede realizarse a través de etiquetas adheridas, mediante la rotulación en carteles informativos, en cartas de menú recetarios, e incluso a través de la información oral, siempre y cuando dicha información oral venga avalada por un registro escrito o electrónico en forma de fichas de productos, de recetas de los platos elaborados, etc...), de los ingredientes que es obligatorio declarar.

Por otra parte, el operador de la empresa alimentaria es el principal responsable de garantizar la seguridad alimentaria de los productos que elabora y comercializa. Por consiguiente, está legalmente obligado a gestionar el riesgo de los alérgenos alimentarios en su actividad industrial. Esta responsabilidad se ha asumido mediante la ejecución efectiva de un Plan de Control de Alérgenos integrado en la principal herramienta de gestión de la seguridad alimentaria del operador que es su Sistema de Autocontrol basado en el Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos (APPCC).

Por último, la autoridad competente del Control Oficial de los Alimentos está plenamente comprometida con la gestión del riesgo de los alérgenos alimentarios desde la publicación de los Reglamentos comunitarios del llamado *“paquete de higiene alimentaria”* y, de forma más específica, desde la entrada en vigor del Reglamento (UE) 1169/2011. Este compromiso queda claramente reflejado en el Plan Nacional de Control de la Cadena Alimentaria 2016-2021, en el que se recojen programas específicos de *“Control de alérgenos y sustancias presentes en los alimentos que provocan intolerancia”*.

## 5. CONCLUSIONES

La situación descrita sobre la actual gestión del riesgo de los alérgenos alimentarios invita a reflexionar sobre posibles nuevos retos que se plantean. Restos a los que el Veterinario de Salud Pública, bien como asesor de la industria alimentaria, bien como Agente del Control Oficial de los Alimentos, debe responder con un compromiso ético y profesional que garantice la protección de la salud y los intereses de los consumidores. Permítanme que les exponga algunos de los interrogantes que me surgen al respecto a esta situación, prometiéndoles poner freno a mi ímpetu de reflexión y no extenderme más en este discurso.

- Considerando la evolución epidemiológica y la prevalencia de las alergias alimentarias ¿no sería prioritario aumentar la lista de sustancias alergénicas recogidas el anexo II del Reglamento 1169/2011?
- En los alimentos sin envasar ¿resulta suficiente la información oral de la declaración obligatoria de alérgenos para proteger a posibles consumidores alérgicos? ¿esa información oral se apoya en el conocimiento del peligro?
- Respecto al etiquetado facultativo voluntario de los alérgenos alimentarios ¿debe convertirse en etiquetado obligatorio ante la imposibilidad de asegurar el riesgo cero de contaminación cruzada por alérgenos en la elaboración de alimentos?
- ¿El peligro de los alérgenos alimentarios está suficientemente gestionado, vigilado y verificado en el Sistema de Autocontrol del operador de la empresa alimentaria?
- ¿Se aplica el análisis de peligros, primer principio básico del APPCC, considerándose toda la evidencia científica existente sobre la evaluación del riesgo y la identificación del peligro de los alérgenos alimentarios?
- ¿Qué límites críticos o umbrales de tolerancia se establecerán como referencia para vigilar el peligro de los alérgenos alimentarios?
- ¿Es necesaria una mayor presión de inspección y supervisión oficial para garantizar una trazabilidad correcta de los alérgenos ocultos o no declarados, que son los principales responsables de las alergias alimentarias?

Quedo a disposición de esta Real Academia para debatir sobre las respuestas a estos interrogantes, aunque tendrá que ser en otro momento pues mi discurso finaliza aquí, citando las palabras del insigne Louis Pasteur; *“El médico se ha ocupado noble e históricamente de cuidar al hombre, el veterinario lo ha hecho de la humanidad”*

Muchas gracias por su atención.

## BIBLIOGRAFÍA

- Akiyama H, Sakata K, Yoshioka Y, Murata Y, Ishihara Y, Teshima R, Sawada J and Maitani T (2006). Profile analysis and immunoglobulin E reactivity of wheat protein hydrolysates. *International Archives*
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, Verbeek E, Mohammadi T, Knul-Brettlova V, Akkerdaas JH, Bulder I, Aalberse RC and van Ree R (2000). Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *International Archives of Allergy and Immunology*, 122;20-32.

- Astwood JD, Leach JN and Fuchs RL (1996). Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nature Biotechnology*, 14:1269-1273
- Ben-Shoshan M, Turnbull E and Clarke A (2012). Food allergy: temporal trends and determinants. *Current Allergy and Asthma Reports*, 12:346-372.
- Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW and Sampson HA (2001). Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107:1077-1081.
- Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF and Dubois AE (2013). Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131:172-179.
- Bock SA, Munoz-Furlong A and Sampson HA (2007). Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:1016-1018.
- Bonds RS, Midoro-Horiuti T and Goldblum R (2008). A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8:82-86.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*, 126(suppl):S1-58
- Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Jr., Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM and Panel NI-sE, (2011). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NI-AIDS-sponsored Expert Panel Report. *Nutrition*, 27:253-267.
- Breiteneder H and Mills ENC (2005). Molecular properties of food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115:14-23.
- Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L and Pastorello EA (2000). Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48:493-497.
- Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Northstone K, Henderson J, Alizadehfar R, Ben-Shoshan M, Morgan K, Roberts G, Masthoff LJ, Pasmans SG, van den Akker PC, Wijmenga C, Hourihane JO, Palmer CN, Lack G, Clarke A, Hull PR, Irvine AD and McLean WH (2011). Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127:661-667.
- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wütrich B (1995). Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 50:623-635.
- Bu G, Luo Y, Zhang Y and Chen F (2010). Effects of fermentation by lactic acid bacteria on the antigenicity of bovine whey proteins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90:2015-2020.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappala D, Panetta V, Italian Society of Pediatric A and Immunology Anaphylaxis' Study G (2011). Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22:813-819.
- Chapman MD, Pomes A, Breiteneder H and Ferreira F (2007). Nomenclature and structural biology of allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:414-420.
- Chung SY, Yang W and Krishnamurthy K (2008). Effects of pulsed UV-light on peanut allergens in extracts and liquid peanut butter. *Journal of Food Science*, 73:C400-404.
- Codina R, Arduoso L, Lockey RF, Crisci C and Medina I (2003). Allergenicity of varieties of soybean. *Allergy*, 58:1293-1298.
- Davis PJ and Williams SC (1998). Protein modification by thermal processing. *Allergy*, 53:102-105.

- Denery-Papini S, Bodinier M, Larre C, Brossard C, Pineau F, Triballeau S, Pietri M, Battais F, Mothes T, Paty E and Moneret-Vautrin DA (2012). Allergy to deamidated gluten in patients tolerant to wheat: specific epitopes linked to deamidation. *Allergy*, 67:1023-1032.
- Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, Fox AT, Turcanu V, Amir T, Zaidik-Mnuhin G, Cohen A, Livne I and Lack G (2008). Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122:984-991.
- Dupont C (2011). Food allergy: recent advances in pathophysiology and diagnosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 59 Suppl 1:8-18.
- EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms) (2010). Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed (Annex 3). *EFSA Journal* 2010, 8(7):1700, 168 pp. doi:10.2903/j.efsa.2010.1700
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal* 2014;12(11):3894, 286 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3894
- Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U and Ahlstedt S (2004). Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52:1398-1403.
- Estrada-Girón Y, Swanson BG and Barbosa-Cánovas GV (2005). Advances in the use of high hydrostatic pressure for processing cereal grains and legumes. *Trends in Food Science and Technology*, 16:194-203.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization) (2001). Evaluation of allergenicity of genetically modified food. *Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology*. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Rome, Italy.
- Filipiak-Pittroff B, Schnopp C, Berdel D, Naumann A, Sedlmeier S, Onken A, Rodriguez E, Folster-Holst R, Baurecht H, Ollert M, Ring J, Cramer C, von Berg A, Bauer CP, Herbarth O, Lehmann I, Schaaf B, Koletzko S, Wichmann HE, Heinrich J, Weidinger S and groups GaLs (2011). Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128:1235-1241 e1235.
- Gendel SM and Jenkins JA (2006). Allergen sequence databases. *Molecular Nutrition and Food Research*, 50:633-637.
- Gendel SM (2009). Allergen databases and allergen semantics. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54:S7-S10.
- Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF and Rodriguez LA (2010). Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125:1098-1104 e1091.
- Gourbeyre P, Denery S and Bodinier M (2011). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *Journal of Leukocyte Biology*, 89:685-695.
- Greenhawt M (2010). The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy and Asthma Proceedings*, 31:392-397.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on N, American Academy of Pediatrics Section on A and Immunology (2008). Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 121:183-191.
- Guandalini S and Newland C (2011). Differentiating food allergies from food intolerances. *Current Gastroenterology Reports*, 13:426-434.



- Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J and Holl JL (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*.
- Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Lüttkopf D, Skov PS, Wüthrich B, Bindselev-Jensen C, Vieths S and Poulsen LK (2003). Roasted hazelnuts – allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy*, 58:132-138.
- Hauser M, Roulias A, Ferreira F and Egger M (2010). Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 6:1.
- Heine RG (2006). Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 6:220-225.
- Hildebrandt S, Kratzin HD, Schaller R, Fritsche R, Steinhart H and Paschke A, 2008. In vitro determination of the allergenic potential of technologically altered hen's egg. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56:1727-1733.
- Hoffmann-Sommergruber K and Mills ENC (2009). Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 395:25-35.
- Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepefalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B and Worm M (2011). Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22:568-574.
- Hourihane JO, Dean TP and Warner JO (1996). Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ- (Clinical Research Ed.)*, 313:518-521.
- Hourihane, JOB, Knulst, AC (2005). Thresholds of allergenic proteins in foods. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 207:S152-S156.
- Huang H-W, Hsu C-P, Yang BB and Wang C-Y (2014). Potential utility of high-pressure processing to address the risk of food allergen concerns. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13:78-90.
- ILSI (International Life Sciences Institute) (2003). *Food Allergy*. ILSI Europe Concise Monograph Series, William F Jackson Ed. ILSI Europe, Bélgica.
- International Program on Chemical Safety (IPCS) (1999). WHO. Geneva.
- Johanson S, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. (2001). A revised nomenclature for allergy. An EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 56:813-824.
- Kalyoncu AF and Stalenheim G (1992). Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy*, 47:277-280.
- Kieft-de Jong JC, Escher JC, Arends LR, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H and Moll HA (2010). Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: The Generation R study. *American Journal of Gastroenterology*, 105:940-945.
- King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA and Thomas W (1994). Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. *International Archives of Allergy and Immunology*, 105:224-233.
- Kleber N, Maier S and Hinrichs J (2007). Antigenic response of bovine  $\beta$ -lactoglobulin influenced by ultra-high pressure treatment and temperature. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 8:39-45.
- Kramer MS and Kakuma R (2012). Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9:CD000133.
- Kurosaka F, Terada T, Tanaka A, Nakatani Y, Yamada K, Nishikawa J, Oka K, Takahashi H, Mogami A, Yamada T, Nakano T, Shima M and Nishio H (2011). Risk factors for wheezing, eczema and rhinoconjunctivitis in the previous 12 months among six-year-old children in Himeji City,



- Japan: food allergy, older siblings, day-care attendance and parental allergy history. *Allergy International*, 60;317-330.
- Lack G (2012). Update on risk factors for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129:1187-1197.
- Lewit-Bentley A and Rety S (2000). EF-hand calcium-binding proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 10;637-643
- Li ZX, Lin H, Cao LM and Jameel K (2006). Effect of high intensity ultrasound on the allergenicity of shrimp. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 7, 251-256.
- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD and Zeldin DC (2010). National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126:798-806.e714.
- Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC and van Geldrop WJ (2001). Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Archives of Disease in Childhood*, 84:398-403.
- Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET and Raufman JP (2000). The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106:763-768.
- Mari A, Scala E, Palazzo P, Ridolfi S, Zennaro D and Carabella G (2006). Bioinformatics applied to allergy: Allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. *Cellular Immunology*, 244:97-100.
- Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T and Virtanen SM (2010). Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *American Journal of Epidemiology*, 171:1310-1316.
- Mills EN and Mackie AR (2008). The impact of processing on allergenicity of food. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8:249-253.
- Mills EN, Sancho AI, Rigby NM, Jenkins JA and Mackie AR (2009). Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53:963-969.
- Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P and Bahna SL (2005). Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatric Allergy and Immunology*, 16:545-552.
- Mondoulet L, Paty E, Drumare MF, Ah-Leung S, Scheinmann P, Willemot RM, Wal JM and Bernard H (2005). Influence of thermal processing on the allergenicity of peanut proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53:4547-4553.
- Moreno FJ (2007). Gastrointestinal digestion of food allergens: Effect on their allergenicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 61;50-60.
- Mouécoucou, Villaume C, Sanchez C and Méjean L (2004). □-Lactoglobulin/polysaccharide interactions during in vitro gastric and pancreatic hydrolysis assessed in dialysis bags of different molecular weight cut-offs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1670;105-112.
- Mullins RJ, Clark S and Camargo CA, Jr. (2010). Socio-economic status, geographic remoteness and childhood food allergy and anaphylaxis in Australia. *Clinical and Experimental Allergy*, 40:1523-1532.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Host A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA and the EAACI Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group (2014a). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69;1008-1025.

- Muraro A, Halcken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A and the EAACI Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group (2014b). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 69:590-601.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halcken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A and the EAACI Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group (2014). The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69:62-75.
- Oehling A, Garcia B, Santos F, Cordoba H, Dieguez I, Fernandez M and Sanz ML (1992). Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2:78-83.
- Osborn DA and Sinn J (2006). Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003664.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A and Bindslev-Jensen C (2005). The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16:567-573.
- Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE and Bindslev-Jensen C (2009). The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatric Allergy and Immunology*, 20:686-692.
- Paschke A (2009). Aspects of food processing and its effect on allergen structure. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53:959-962.
- Pastorello EA, Pravettoni V, Calamari AM, Banfi E and Robino AM (2002b). New plant-origin food allergens. *Allergy*, 57:106-110.
- Peñas E, Gomez R, Frias J, Baeza ML and Vidal-Valverde C (2011). High hydrostatic pressure effects on immunoreactivity and nutritional quality of soybean products. *Food Chemistry*, 125:423-429.
- Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH and Dean T (2005). Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116:884-892.
- Pérez Cabrejas MD (2014). Alérgenos alimentarios: etiquetado, métodos de detección y gestión de riesgos en la industria alimentaria. *II Jornadas de Colaboración Técnica en Materia de Salud*. ([http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocial-Familia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/ALERGENOS.PEREZ.4.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocial-Familia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/ALERGENOS.PEREZ.4.pdf), consultado el 04-12-2016)
- Prescott SL, Bouygue GR, Videky D and Fiocchi A (2010). Avoidance or exposure to foods in prevention and treatment of food allergy? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 10:258-266.
- Pumphrey RS (2004). Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Foundation Symposium*, 257, 116-128; discussion 128-132, 157-160, 276-185.
- Pumphrey RSH and Gowland MH (2007). Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:1018-1019.
- Rancé F and Dutau G (2002). Asthma and food allergy: report of 163 pediatric cases. *Archives de Pédiatrie*, 9 Suppl 3:402s-407s.
- Rodríguez J, Crespo JF, Burks W, Rivas-Plata C, Fernandez-Anaya S, Vives R and Daroca P (2000). Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106:968-972.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D and Madsen C (2007). The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120:638-646.

- Sampson HA (1997). Food sensitivity and the pathogenesis of atopic dermatitis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90 Suppl 30:2-8.
- Sampson HA (1999). Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 103: 717-728
- Sampson HA (2004). Update to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113(5): 805-819
- Sastre J (2010). Molecular diagnosis in allergy. *Clinical and Experimental Allergy*, 40:1442-1460.
- Savilahti E (2000). Food-induced malabsorption syndromes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 30 Suppl:S61-66.
- Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, Filipiak B, Wichmann HE and Ring J (2001). Epidemiology of food allergy / food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*, 56:1172-1179.
- Schein CH, Ivanciuc O and Braun W (2007). Bioinformatics approaches to classifying allergens and predicting cross-reactivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 27:1-27.
- Sicherer SH and Sampson HA (2013). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2):291-307.
- Sletten G, Van Do T, Lindvik H, Egaas E and Florvaag E (2010). Effects of industrial processing on the immunogenicity of commonly ingested fish species. *International Archives of Allergy and Immunology*, 151:223-236.
- Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, Godefroy SB, La Vieille S, Elliott SJ and Clarke AE (2012). Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130:986-988.
- Song YS, Frias J, Martinez-Villaluenga C, Vidal-Valverde C and de Mejia EG (2008). Immuno-reactivity reduction of soybean meal by fermentation, effect on amino acid composition and antigenicity of commercial soy products. *Food Chemistry*, 108:571-581.
- Spanjersberg MQI, Kruizinga AG, Rennen MAJ, Houben GF (2007). Risk assessment and food allergy: the probabilistic model applied to allergens. *Food and Chemical Toxicology*, 45:49-54
- Su M, Venkatachalam M, Teuber SS, Roux KH and Sathe SK (2004). Impact of  $\gamma$ -irradiation and thermal processing on the antigenicity of almond, cashew nut and walnut proteins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84:1119-1125.
- Sugita K, Kabashima K, Nakashima D and Tokura Y (2007). Oral allergy syndrome caused by raw fish in a Japanese sushi bar worker. *Contact Dermatitis*, 56:369-370.
- Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW and Arkwright PD (2008). Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121:632-638 e632.
- Szajewska H and Horvath A (2010). Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Current Medical Research and Opinion*, 26:423-437.
- Tobias A, Soriano JB, Chinn S, Anto JM, Sunyer J, Burney P and European Community Respiratory Health S (2001). Symptoms of asthma, bronchial responsiveness and atopy in immigrants and emigrants in Europe. European Community Respiratory Health Survey. *European Respiratory Journal*, 18:459-465.
- University of Portsmouth (2013). Literature searches and reviews related to the prevalence of food allergy in Europe. *Project developed as part of procurement project CFT/EFSA/NUTRI/2012/02*. 343 pp.
- Venkatachalam M, Monaghan EK, Kshirsagar HH, Robotham JM, O'Donnell SE, Gerber MS, Roux KH and Sathe SK (2008). Effects of processing on immunoreactivity of cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) seed flour proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56:8998-9005.
- Venkataraman D, Soto-Ramirez N, Kurukulaaratchy RJ, Holloway JW, Karmaus W, Ewart SL, Arshad SH and Erlewyn-Lajeunesse M (2014). Filaggrin loss-of-function mutations are associat-

- ed with food allergy in childhood and adolescence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(4):876-882.
- Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, Arshad SH and Dean T (2008). Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*, 63:354-359.
- Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G and Frati F (2008). Allergy and the gastrointestinal system. *Clinical and Experimental Immunology*, 153 Suppl 1:3-6.
- Walker-Smith J and Walker WA (2003). The development of pediatric gastroenterology: a historical overview. *Pediatric Research*, 53:706-715.
- Webber CM and England RW (2010). Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 104:101-108; quiz 109-110, 117.
- Woods RK, Abramson M, Bailey M and Walters EH (2001). International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55:298-304.
- Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE and Niggemann B (2004). Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy*, 59:338-345.
- Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D and Keil T (2008). The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121:1210-1218 e1214.