



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Reacciones adversas a los alimentos: intolerancias versus alergias, aplicación de las técnicas moleculares para su diagnóstico y valoración de la utilidad clínica de los test de sensibilidad alimentaria

Pilar Kirchhofer Cañellas

**Grau de Biologia**

Any acadèmic 2018-19

Treball tutelat per Paula Oliver Vara  
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball: Reacción adversa a los alimentos, alergia alimentaria, intolerancia alimentaria, test de sensibilidad alimentaria.



## Índice

0-Abreviaciones.....	1
1-Resumen.....	2
1.1-Resumen .....	2
1.2-Abstract.....	2
2-Introducción: reacciones adversas a los alimentos (RAA) .....	3
3-Objetivo.....	4
4-Metodología de búsqueda bibliográfica .....	4
5-Intolerancias alimentarias.....	4
6-Alergias alimentarias.....	5
7-Análisis de los resultados de la búsqueda bibliográfica .....	10
7.1-Estado de la investigación sobre RAA.....	10
7.2-Identificación de las principales RAA que afectan a la sociedad .....	12
7.3-Esfuerzos de investigación para las principales RAA .....	14
8-Principales intolerancias alimentarias .....	15
8.1-Intolerancia a la lactosa .....	15
8.2-Intolerancia al gluten (Intolerancia autoinmune).....	16
9-Principales alergias alimentarias.....	19
9.1-Alergia a la leche .....	19
9.2-Alergia al cacahuete .....	19
9.3-Alergia al huevo.....	20
10-Técnicas/test de diagnóstico o tratamiento de sensibilidad alimentaria: estado actual del tema .....	21
11-Conclusión.....	23
12-Referencias bibliográficas .....	24

## 0-Abreviaciones

RAA: Reacciones adversas a los alimentos

EC: Enfermedad Celíaca

IA: Intolerancia alimentaria

IgE: Inmunoglobulina E

FAO: "Food and Agriculture Organization of the United Nations"

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición

DAO: Diaminooxidasa

SII: Síndrome del Intestino Irritable

EEACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

CCAA: Comunidades Autónomas

OMS: Organización Mundial de la Salud

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

AEPNAA: Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y al Látex

G6PDH: Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa

MHCII: Complejo mayor de histocompatibilidad II

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

LIE: Linfocitos intraepiteliales

NK: "Natural killers"

IFN- $\gamma$ : Interferón de tipo 2

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

SPT: Pruebas de pinchazos en la piel

IgG: Inmunoglobulina G

FAHF-2: "Food Allergy Herbal Formula-2"

# 1-Resumen

## 1.1-Resumen

Una reacción adversa a los alimentos (RAA) es cualquier reacción anormal a un tipo de alimento. Éstas se clasifican en alergias e intolerancias alimentarias. Las principales intolerancias son la intolerancia a la lactosa y la enfermedad celíaca (EC). Las alergias alimentarias son aquellas reacciones del sistema inmune y están mediadas por inmunoglobulinas de tipo E (IgE). Pueden provocar algunas complicaciones como anafilaxia o esofagitis eosinofílica entre otros. Las tres alergias alimentarias más importantes son la alergia a la leche, al huevo y al cacahuete. En la revisión bibliográfica que se ha realizado, se ha evidenciado que en los últimos años se han publicado muchos más artículos para alergias que para intolerancia alimentarias, aunque su evolución sigue una línea ascendente, lo que quiere decir que es un tema que preocupa a la sociedad y que actualmente se sigue estudiando. A día de hoy, el único tratamiento efectivo común para la alergia y la intolerancia alimentaria es el de evitar el alimento que cause malestar. En la actualidad han proliferado los test de sensibilidad alimentaria. Estos test no tienen ninguna evidencia científica y pueden llevar a ciertas carencias nutricionales por la eliminación de un alimento que no supone un problema real de salud. Es por eso por lo que se debe consultar a un médico especialista para que supla estas ausencias nutricionales, aunque se deben hacer muchos estudios sobre el tema para encontrar un tratamiento que sea efectivo.

## 1.2-Abstract

An adverse food reaction (AFR) is any abnormal reaction to a type of food. These are classified as food allergies and intolerances. The main intolerances are lactose intolerance and celiac disease (CD). Food allergies are those reactions of the immune system and are mediated by immunoglobulins of type E (IgE). They can cause some complications such as anaphylaxis or eosinophilic esophagitis, among others. The three most important food allergies are milk, egg and peanut allergies. In the literature review that has been made, it has been shown that in recent years many more articles have been published for allergies than for food intolerance, although their evolution follows an ascending line, which means that it is an issue that worries the society and that is currently being studied. To this day, the only common effective treatment for allergy and food intolerance is to avoid food that causes discomfort. Nowadays, food sensitivity tests have proliferated. These tests do not have any scientific evidence and can lead to certain nutritional deficiencies due to the elimination of a food that does not represent a real health problem. That is why you should consult a medical specialist to supplement these nutritional absences, although many studies must be done on the subject to find a treatment that is effective.

## 2-Introducción: reacciones adversas a los alimentos (RAA)

Actualmente la preocupación por la nutrición ha aumentado de manera considerable, incluidas las Reacciones Adversas a los Alimentos (RAA), que son cada vez más frecuentes (Jorge *et al.*, 2017). Se trata pues de un tema de gran interés para la sociedad. Existen dos grandes tipos de RAA, las alergias y las intolerancias, siendo importante diferenciarlas porque tienen un origen y un pronóstico muy diferente. En la Figura 1 se presenta un esquema de los principales tipos de alergias e intolerancias alimentarias. Además, también pueden ocurrir reacciones tóxicas (intoxicaciones alimentarias), que están fuera del objetivo de este trabajo.

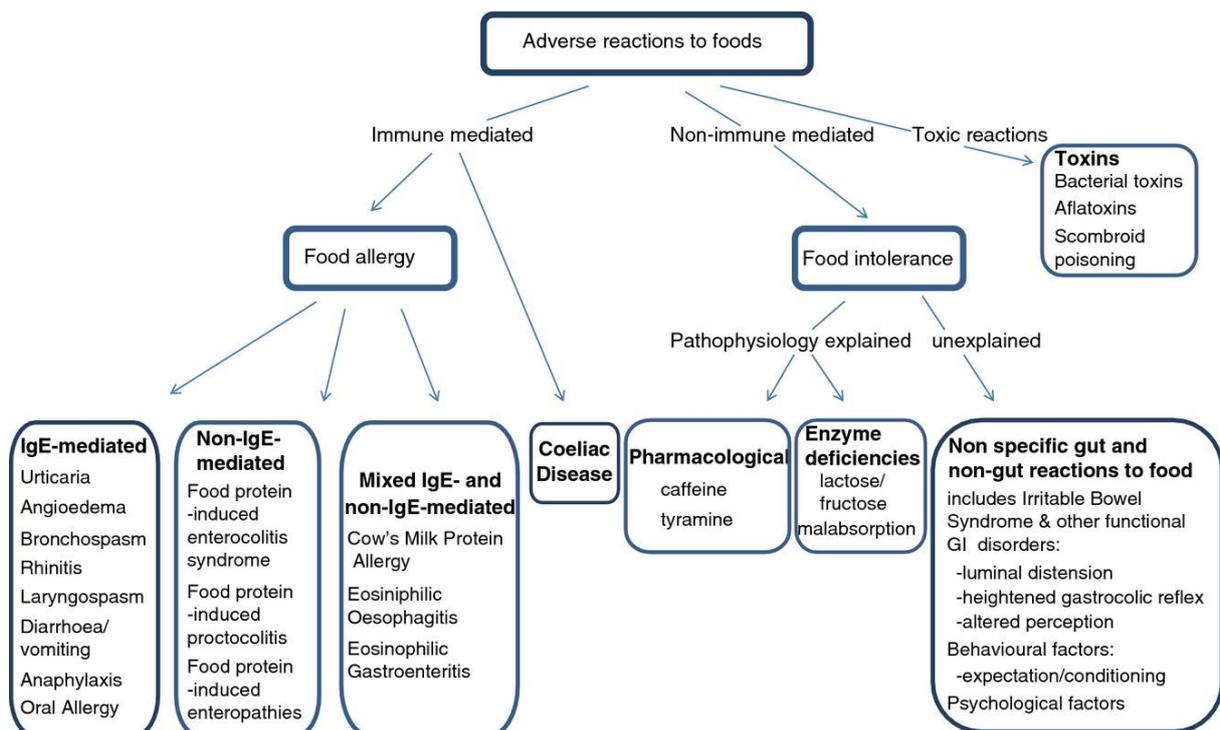


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos (Turnbull *et al.*, 2014).

Las RAA se pueden dividir en aquellas con una base inmunológica, como serían las alergias alimentarias y la enfermedad celíaca (EC), o aquellas sin una base inmunitaria, como serían las intolerancias alimentarias (IA). Aunque la EC es una respuesta inmune al gluten mediada por células T, por lo general no se clasifica como una alergia alimentaria (Turnbull *et al.*, 2014). Las alergias alimentarias se pueden clasificar en aquellas mediadas por Inmunoglobulina E (IgE), no mediadas por IgE o ser mixtas. Las IA, además, se pueden clasificar en aquellas causadas por defectos enzimáticos, efectos farmacológicos o síndromes gastrointestinales que muchas veces se confunden con intolerancias. Las alergias e IA se explican con más detalle en los apartados 5 y 6.

En esta memoria, en primer lugar, se presenta un trabajo bibliográfico general de lo que son las alergias e intolerancias alimentarias, que muchas veces se usan como sinónimos por la población general, cuando son radicalmente diferentes. A continuación, se presenta el estado actual de investigación sobre las principales RAA y finalmente se hace hincapié en aspectos más novedosos, como son test de diagnóstico de sensibilidad alimentaria. Y es que para el diagnóstico tanto de alergias como de intolerancias alimentarias hay una serie de pruebas que se están vendiendo no solo a través de farmacias sino incluso en Internet, que ofrecen resultados que pueden condicionar la ingesta de los

usuarios y que podrían por tanto resultar en un supuesto “peligro”, al eliminarse de la dieta alimentos sin suficiente criterio.

### 3-Objetivo

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed para presentar los dos tipos de RAA: intolerancias alimentarias y alergias a los alimentos, y para ver cómo han ido evolucionado las publicaciones tanto de intolerancias y alergias en cuanto a número de artículos a lo largo de los años. Además, se identificarán qué tipo de RAA son las más frecuentes, atendiendo a datos de diferentes organizaciones, y se comprobará si se corresponden con las más estudiadas. Por último, se analizará el estado actual de las técnicas para la detección de estas patologías.

### 4-Metodología de búsqueda bibliográfica

En este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de las RAA, dividiendo la búsqueda en intolerancias y alergias, para ver en qué consisten y qué condición es la más estudiada. Se ha hecho una búsqueda temporal, para ver cómo ha evolucionado desde sus inicios el interés por las intolerancias y las alergias. Para ello se utilizaron las palabras clave: “adverse food reaction”, “food intolerance”, “food allergy”, y además “peanut allergy”, “milk allergy”, “celiac disease”, “lactose intolerance”, entre otros. Los resultados obtenidos para cada entrada se analizaron tanto de manera conjunta como de manera temporal (evolución por años).

Por otra parte, se buscó en las principales instituciones relacionadas con la salud, FAO (“Food and Agriculture Organization of the United Nations”) y AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición), entre otras, las principales alergias e intolerancias que afectan a la sociedad. Se seleccionaron las tres principales en cada caso, y se ha comprobado el número de artículos publicados y su evolución temporal.

Finalmente, se ha realizado una búsqueda bibliográfica para analizar el estado actual del tema sobre protocolos y test de diagnóstico de RAA, utilizando las palabras clave: “food sensitivity test” y “food intolerance test”.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado mayoritariamente en inglés y en casos puntuales en español, en la base de datos de PubMed. A la hora de hacer acotaciones por título o no se especifica en cada momento en el apartado 7 de Resultados.

### 5-Intolerancias alimentarias

La intolerancia alimentaria (IA) es una forma de RAA de la cual no existe o no se ha demostrado una patogenia. La causa principal de la IA son defectos enzimáticos en el sistema digestivo, pero también puede ser el resultado de los efectos farmacológicos de las aminas vasoactivas presentes en algunos alimentos (como la Histamina) (Choung y Talley, 2006). Son mucho más frecuentes que las alergias alimentarias, pero por lo general, menos peligrosas, cursando la mayoría de las veces con malestar al ingerir el alimento al que se es intolerante, pero que no puede llegar a provocar un shock anafiláctico, por ejemplo, al no estar presente el sistema inmunitario (Guandalini y Newland, 2011).

La IA causada por defectos enzimáticos es una RAA que resulta de enzimas defectuosos del tracto gastrointestinal. Los síntomas se manifiestan en el tracto gastrointestinal después de la ingestión de ciertos alimentos. La más común es la **intolerancia a la lactosa**. Ésta proviene de una deficiencia de  $\beta$ -galactosidasa común en poblaciones adultas. Puede afectar al 6-12% de los caucásicos, pero en algunos

grupos étnicos, la prevalencia puede superar el 60% (Suarez y Savaiano, 1997). La lactosa es un disacárido compuesto de glucosa y galactosa. En el intestino delgado, la  $\beta$ -galactosidasa facilita la hidrólisis de la lactosa en los dos monosacáridos que luego se absorben. Con deficiencia de  $\beta$ -galactosidasa la lactosa no puede ser completamente hidrolizada y las moléculas llegan al colon, donde son degradadas por las bacterias en  $H_2$ ,  $CO_2$  y  $H_2O$ . Esta fermentación en el colon provoca trastornos como hinchazón, dolor abdominal y, a veces, diarrea (Institute for Quality and Efficiency in Health Care of Cologne, 2010).

La intolerancia farmacológica a los alimentos es causada por aminas vasoactivas y otras sustancias presentes en los alimentos. Las aminas vasoactivas incluyen dopamina, histamina, norepinefrina, feniletilamina, serotonina y tiramina (Fritz *et al.*, 2003). A modo de ejemplo, la histamina es el mediador químico de las alergias. Se piensa que los alimentos que contienen altas cantidades de histamina pueden provocar síntomas similares a los de una reacción alérgica. La histamina en los alimentos proviene de la degradación de la histidina (aminoácido esencial) por microorganismos y se puede encontrar en grandes cantidades en el queso, las bebidas alcohólicas y los alimentos fermentados (Maintz y Novak, 2007). Además, las bacterias intestinales también pueden descomponer la histidina en la histamina. La histamina es rápidamente inactivada por la Diaminooxidasa (DAO), producida en gran parte en el tracto gastroentérico. Por lo tanto, la ingestión de grandes cantidades de histamina no produce alteraciones en sujetos normales. Sin embargo, algunos fármacos o la ingestión de otras aminas pueden alterar la actividad de la DAO, produciendo síntomas típicos de intoxicación histamínica (Ortolani *et al.*, 2006).

Por último, encontramos algunos desórdenes gastrointestinales que muchas veces se relacionan como IA. Un ejemplo sería el Síndrome del Intestino Irritable (SII) que es una patología crónica que afecta al 9-23% de la población en todo el mundo según la Organización Mundial de Gastroenterología (World Gastroenterology Organization, 2009) y que sus síntomas se pueden confundir con los de la EC o con alguna otra intolerancia.

En el apartado 8 se ampliarán las características de las principales intolerancias alimentarias.

## 6-Alergias alimentarias

La alergia alimentaria representa una respuesta anormal de la mucosa del sistema inmunitario a los antígenos administrados por vía oral, es decir, causa una reacción a un alérgeno que el cuerpo reconoce como anormal (Wang y Sampson, 2011).

La barrera de la mucosa gastrointestinal es un complejo físico de uniones estrechas de células epiteliales y enzimas, también es un complejo inmunológico porque presenta células asesinas naturales, leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, células epiteliales, linfocitos, etc. (Yu *et al.*, 2016). A pesar de ser una barrera compleja, alrededor del 2% de los antígenos de los alimentos ingeridos se absorben y se transportan a través de la pared intestinal normal (Husby *et al.*, 1987). Aunque los antígenos de alimentos extraños intactos habitualmente penetran en el tracto gastrointestinal, rara vez inducen síntomas clínicos debido al desarrollo de tolerancia a las proteínas de la dieta en la mayoría de los individuos (Chase, 1946).

Los alimentos que causan el 90% de las alergias alimentarias son: leche, huevos, pescado, mariscos crustáceos, nueces, cacahuets, trigo y soja (Manea *et al.*, 2016). Se estima que la alergia a los alimentos afecta al 2% -10% de la población, con tasas más altas entre los niños que entre los adultos (Abrams y Sicherer, 2016). En Estados Unidos, entre el 4-6% de los niños y el 4% de los adultos padecen alergia a los alimentos, lo que representa aproximadamente 15 millones de personas, según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (Liu *et al.*, 2010). Según las estimaciones de la

Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), la prevalencia de alergia alimentaria se ha duplicado en los últimos diez años, y en Europa el número de personas que padecen alergias alimentarias actualmente supera los 17 millones (Muraro *et al.*, 2014).

A parte de los factores genéticos, una serie de factores ambientales, culturales y de comportamiento afectan a la frecuencia, la gravedad y el tipo de manifestaciones alérgicas en los pacientes.

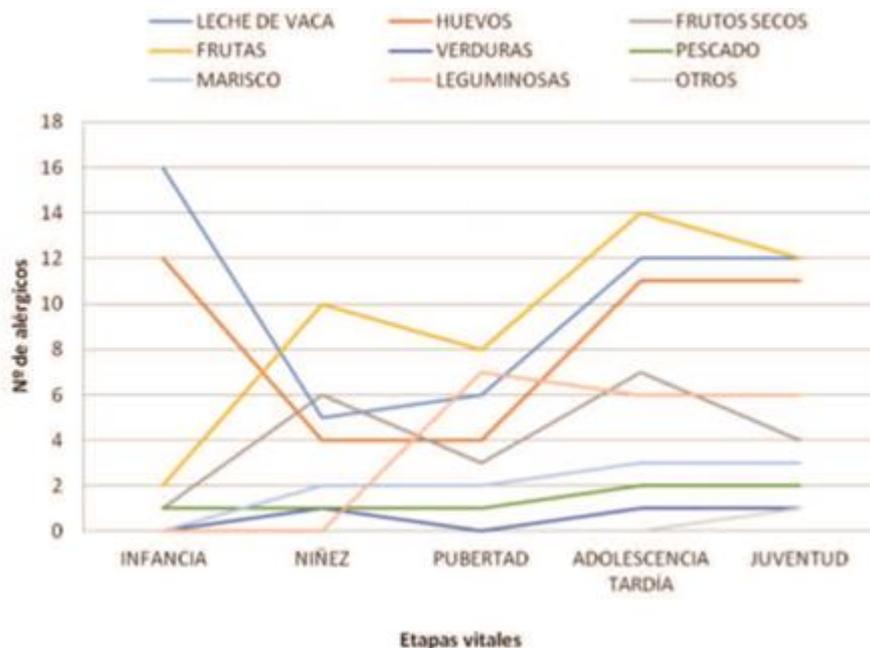


Figura 2. Evolución de las alergias alimentarias en función de la etapa vital (Gómez y Vidal, 2017).

Como se aprecia en la Figura 2, la incidencia de alergia causada por los alimentos más alergénicos en la infancia (leche de vaca y huevos) presenta una trayectoria de “U”: muestra un pico de incidencia máximo a los pocos años de vida, luego un posterior descenso en la niñez (donde se alcanza la tolerancia), seguido por un nuevo ascenso de prevalencia de alergias, coincidiendo con nuevos diagnósticos en el inicio de la pubertad. Por el contrario, la incidencia en etapas más cercanas a la juventud (sobre todo a frutas y frutos secos), presentan una trayectoria de “W” invertida: muestra una incidencia casi inexistente en edades más tempranas (ya que no ocupan un lugar preferente en la dieta en este período), que aumenta hasta alcanzar picos máximos en la niñez y adolescencia tardía (distanciados por un descenso en la pubertad), para volver a descender ligeramente en la juventud (Gómez y Vidal, 2017).

En la Figura 3 se muestran los resultados de un estudio de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAI) indicando las Comunidades Autónomas (CCAA) con más prevalencia de alergias (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, 2015). Se puede observar que se hicieron dos estudios, uno en 2005 (de color verde) y el otro en 2015 (de color azul). Los datos muestran cómo la Comunidad de Madrid es la que presenta mayor prevalencia de alergias según el último estudio realizado. En el caso de Baleares se observa como en la evolución de los 10 años que hay de diferencia entre cada estudio, sufre un aumento en la prevalencia de alergias alimentarias. Todas las comunidades autónomas padecen de este crecimiento, excepto Galicia, que es la única que sufre una reducción.

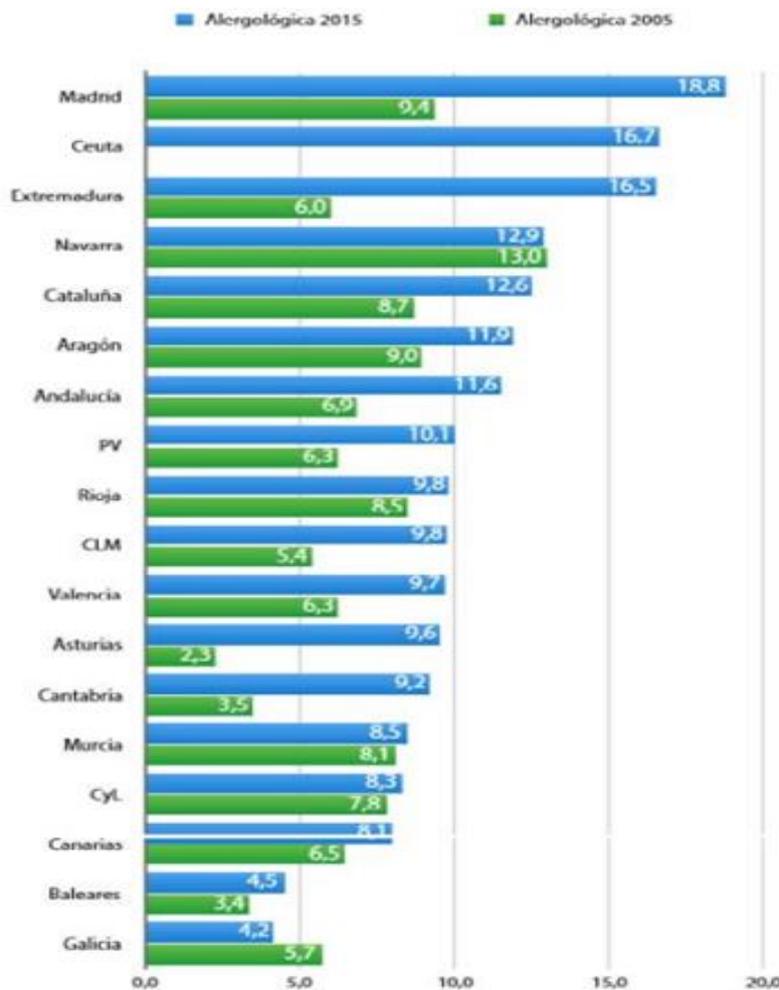


Figura 3. Distribución de las alergias alimentarias por CCAA (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, 2015).

Las alergias alimentarias se clasifican en diferentes tipos según su dependencia o no de IgE (ver Figura 4). Las reacciones alimentarias mediadas por IgE se producen cuando un alérgeno se une a la IgE específica de alérgenos presente en los mastocitos y basófilos, lo que conduce a la liberación de mediadores, como la histamina. Estas reacciones ocurren rápidamente (dentro de un margen de dos horas) y pueden incluir uno o más de los síntomas cutáneos, respiratorios, gastrointestinales o cardiovasculares (Figura 5). Los síntomas se resuelven en cuestión de horas (Rodríguez y Ruigomez, 1999).

Por último, existe también una alergia mixta en la cual existen formas mixtas mediadas por IgE y no mediadas por el sistema inmune celular en las que juega un papel fundamental la actividad eosinofílica.

Tipo de alergia alimentaria	Ejemplos
Mediada por IgE	Anafilaxia, síndrome de alergia al polen y alimentos, urticaria de contacto.
No mediada por IgE	Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos, proctocolitis inducida por proteínas de los alimentos
IgE mixta y no mediada por IgE	Esofagitis eosinofílica

Figura 4. Clasificación de las alergias alimentaria (Abrams y Sicherer, 2016).

Sistema de órganos	Ejemplos
Cutáneo	Urticaria, angioedema, rubor, prurito.
Respiratorio superior	Estornudos, rinorrea, congestión, conjuntivitis
Respiratorio inferior	Falta de aliento, sibilancias, tos
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor.
Cardiovascular	Hipotensión, síncope
Sistema nervioso central	Sentido de muerte inminente

Figura 5. Síntomas de la alergia alimentaria causada por IgE (Abrams y Sicherer, 2016).

En general, dentro de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE hay dos tipos según el tiempo que tarda en aparecer la reacción alérgica (Zukiewicz *et al.*, 2013). El primer tipo se caracteriza por una reacción inmediata, que se acompaña de síntomas que ocurren en unos pocos minutos, o incluso segundos después del consumo del alimento. Aquí incluiríamos la anafilaxia (shock), urticaria y edema angioneurótico (hinchazón de la piel). Los huevos, las nueces, el cacahuete, el pescado y los mariscos son alimentos que a menudo causan este tipo de alergia. El segundo tipo de alergia alimentaria es una reacción tardía, en la que aparecen síntomas como fatiga, irritabilidad, hiperactividad, insomnio, dolor de cabeza, etc. Este tipo de reacción aparece en unas pocas horas, e incluso unos días después de la ingesta de alimentos. Los alimentos que causan este tipo de reacción son la leche, el chocolate, las legumbres, los cítricos y los aditivos alimentarios (Platts-Mills *et al.*, 2015). Para casos más extremos pueden ocurrir una serie de síndromes como la anafilaxia (shock), esofagitis eosinofílica (inflamación del esófago), gastroenteritis eosinofílica, enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos (Chehade y Sampson, 2009).

Las causas de la alergia pueden ser genéticas. Cuando se trata de este tipo de alergia genéticamente predeterminada, pero no heredada directamente, se dice que es una reacción inmediata mediada por IgE (Iweala y Burks, 2016), dominada por unas células llamadas Th2. Estas células se caracterizan por la liberación de las citoquinas IL-4, IL-13 e IL-5, que en consecuencia estimulan a las células B para que cambien a IgE (Chintharajah *et al.*, 2016). Los anticuerpos IgE se unen a través de receptores de alta afinidad a células efectoras (es decir, mastocitos en el tejido y leucocitos basófilos en la sangre). Mediante la ingestión posterior del antígeno alimentario específico se forma una especie de red tridimensional de anticuerpos IgE en células efectoras que conduce a la desgranulación de estas células y la liberación de varios mediadores, por ejemplo, histamina, heparina y leucotrieno, que inducen síntomas de alergia (Hantusch *et al.*, 2005).

A continuación, se muestra el mecanismo de la alergia alimentaria mediada por IgE y la alergia alimentaria gastrointestinal (ver Figura 6):

A) Alergia alimentaria mediada por IgE. Las citoquinas Th2 como la IL-4 y la IL-13, que son producidas por las células T en respuesta a antígenos específicos de los alimentos, inducen a las células B a producir anticuerpos IgE específicos para los alimentos. Éstos se unen a la superficie de los mastocitos. Tras la reexposición al alimento, los anticuerpos IgE específicos de los alimentos se reticulan en la superficie de los mastocitos, lo que desencadena la activación y la desgranulación de las células. Los mediadores liberados, como la histamina y los leucotrienos, causan síntomas cutáneos y/o respiratorios.

B) Alergia a los alimentos gastrointestinales. A diferencia de la alergia a los alimentos mediada por IgE, se producen grandes cantidades de citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ . Éste aumenta la

permeabilidad intestinal, lo que facilita la captación de antígenos alimentarios no digeridos. Por otro lado, como en el caso de la alergia alimentaria mediada por IgE, las células T producen citoquinas Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13 en respuesta a antígenos alimentarios específicos. Sin embargo, las células B no producen anticuerpos IgE específicos al antígeno alimentario en la mayoría de los pacientes con alergias gastrointestinales. La IL-13 induce daño epitelial intestinal a través de la activación del factor de necrosis tumoral. IL-5 acumula y activa los eosinófilos en los tejidos gastrointestinales.

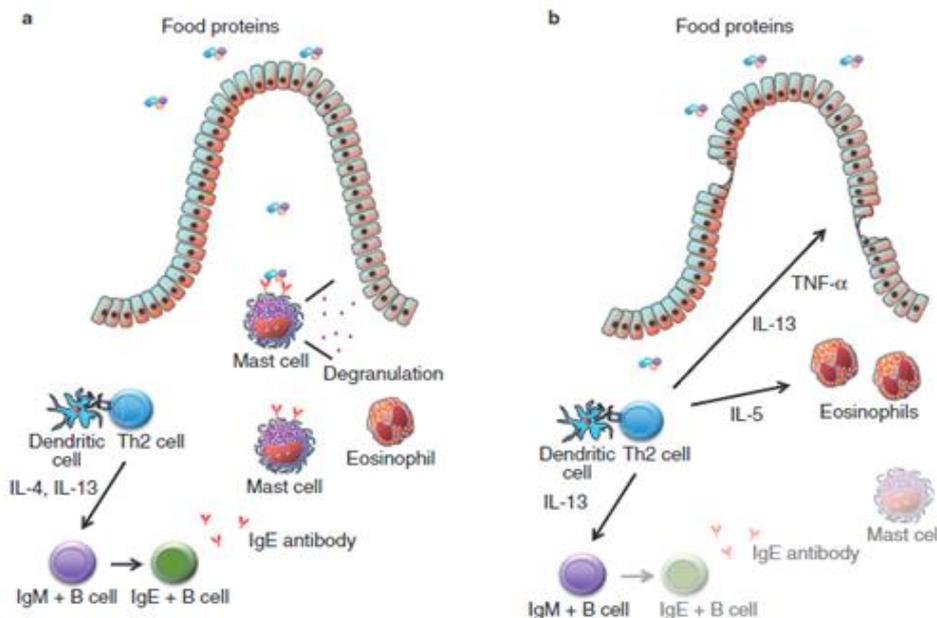


Figura 6. Patogénesis de la alergia alimentaria (Moritam et al., 2013).

El principal tratamiento para esta enfermedad es el de evitar los alimentos que causan la alergia, aunque no siempre es un método eficaz ya que muchos productos pueden contener alérgenos y no especificarlo en su etiqueta. Por lo que se recomienda a las personas que padezcan de alguna alergia a algún alimento el llevar siempre encima una dosis de epinefrina por si padeciera algún episodio anafiláctico.

Un método de diagnóstico muy utilizado hoy en día es el de la prueba cutánea en el cual se coloca un extracto o alimento fresco en el antebrazo del paciente y la piel se pincha con un instrumento. La prueba de alimentos frescos también se puede llevar a cabo utilizando el método de "pinchazo a pinchazo", donde el dispositivo de prueba pincha primero el alimento a analizar y luego se usa para pinchar al paciente. Una prueba positiva dará lugar a la formación de ronchas y eritema, lo que indica sensibilización al alérgeno probado (Sampson *et al.*, 2014). En el apartado 10 se hace una revisión de los test que están proliferando actualmente para la identificación de alergias y, en general, de sensibilidad alimentaria.

## 7-Análisis de los resultados de la búsqueda bibliográfica

### 7.1-Estado de la investigación sobre RAA

De acorde al trabajo de búsqueda realizado, los datos indican que la investigación científica en el campo de las RAA se centra sobre todo en las alergias alimentarias porque es lo que más publicaciones presenta. La búsqueda se realizó incluyendo en PubMed las palabras clave en inglés y sin ninguna acotación de años. Solamente se eliminó el año 2019 ya que aún no está completado.

Como se observa en la Figura 7 las alergias son las que presentan el mayor número de publicaciones y por tanto lo más estudiado, frente a las intolerancias. Además, a la hora de hacer la búsqueda para “adverse food reaction” se pudo observar como este término no es tan utilizado como tal y por tanto no aparece en muchas publicaciones. Se suelen emplear otros términos como reacciones de sensibilidad o hipersensibilidad, aunque no tienen un nombre para el conjunto global aún, por eso tienen varias denominaciones.



Figura 7. Representación del número de publicaciones para “food intolerance”, “food allergy” y “adverse food reaction”. Se buscó en Pubmed por estas tres palabras claves y no se acotó de ninguna manera para así poder observar los primeros artículos desde sus inicios. Los resultados corresponden a los años 1921-2018.

Si se analiza la progresión temporal de los resultados (Figura 8), se puede ver como las alergias han sido más estudiadas que las IA, apareciendo los primeros artículos de alergias alimentarias y RAA entre los años 1921-1928. En cuanto a las IA, han sido mucho menos estudiadas, aunque se observa un interés creciente en su estudio, con una evolución que es muy parecida a la de las RAA. La búsqueda para esta evolución se hizo buscando por las palabras clave en inglés en cada caso y no se acotó de ninguna manera ya que así nos permite observar la evolución desde sus inicios. Se eliminó el año 2019 ya que aún no está completado.

Hoy en día se sigue estudiando en gran medida las alergias y sigue habiendo incertidumbres en cuanto a qué tratamientos son más efectivos.

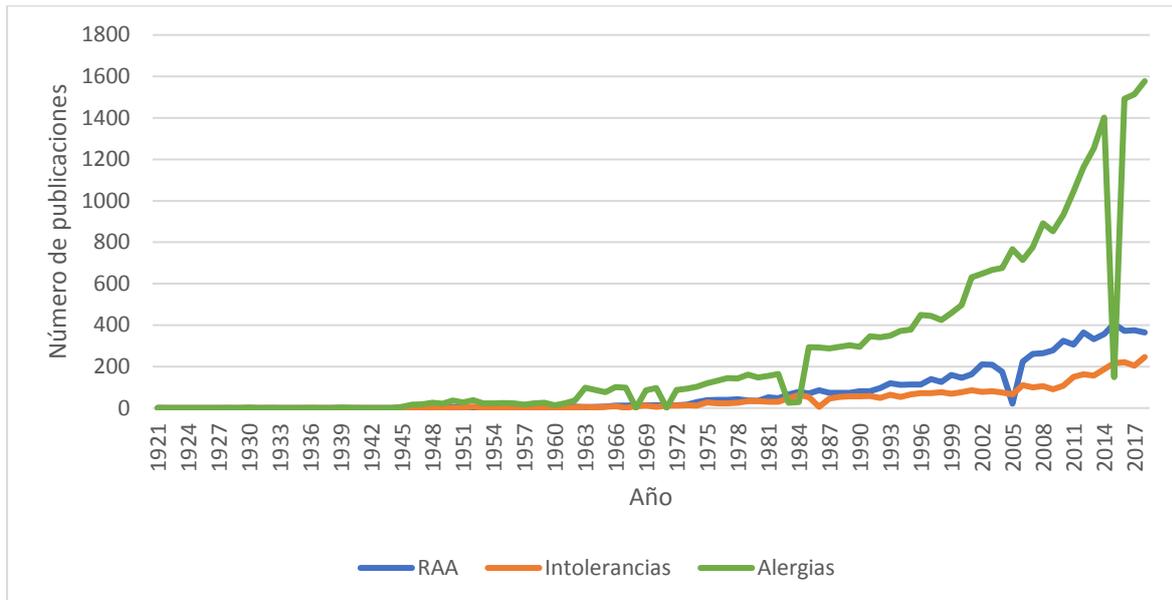


Figura 8. Representación de la evolución temporal de los artículos publicados de alergias, intolerancias y RAA. Se buscó en Pubmed por las tres palabras clave y no se acotó de ninguna manera, así se puede observar desde qué año se publica viendo así su evolución desde los inicios. Se eliminó el año 2019 ya que aún no está completado.

Para poder analizar mejor el estado actual de la investigación se representa por separado el número acumulado de artículos para IA y alergias (ver figuras 9 y 10). La búsqueda se ha realizado en PubMed acotando a los últimos 10 años y buscando por la palabra clave en cada caso. Se ha eliminado el año 2019 ya que aún no está completado, por lo que no daría un resultado definitivo. Así pues, se puede observar como la tendencia es ascendente para cada una de ellas siendo la alergia alimentaria la que más número de artículos acumulados tiene (10.934 frente a los 1.702 de las IA).

Además, se ha calculado el incremento del número de artículos para las IA y alergias con los resultados en los últimos 10 años. Los datos son:

- Las IA presentan un incremento del 2.230%. Esto implica un incremento de 23,3 veces desde el año 2009.
- Las alergias presentan un incremento del 2.573%. Esto implica un incremento de 26,7 veces desde el año 2009.

Con estos resultados se puede decir que los estudios para ambas RAA presentan un crecimiento similar aproximadamente, con un factor de incremento de 25.

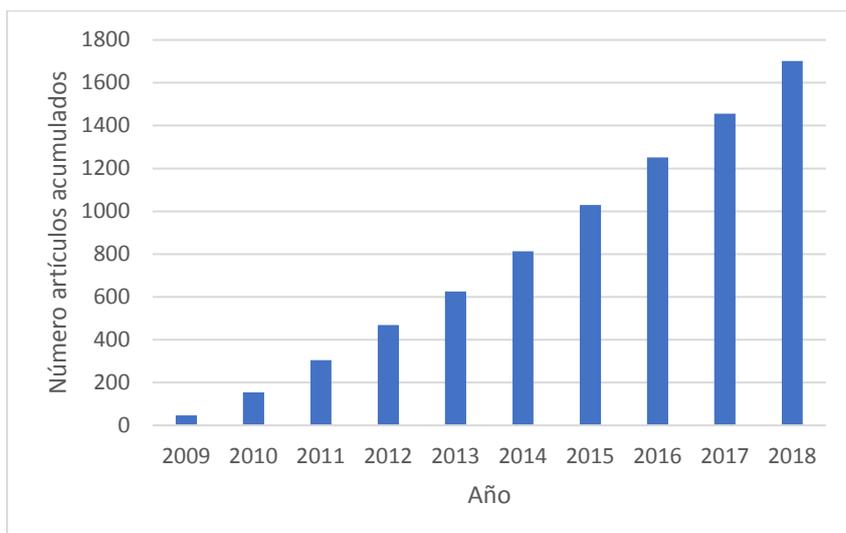


Figura 9. Número de artículos acumulados para IA. La búsqueda se ha realizado acotando a los últimos 10 años y buscando por la palabra clave “food intolerance” sin acotar que la palabra clave apareciera en el título.

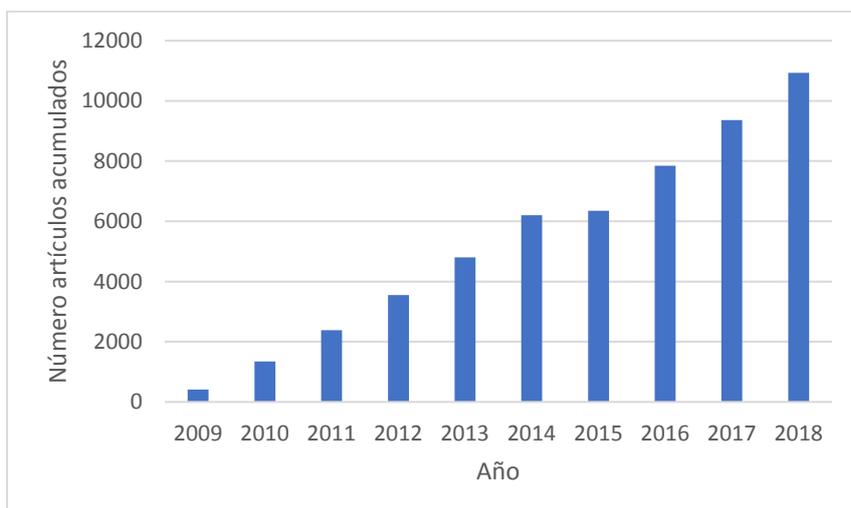


Figura 10. Número de artículos acumulados para alergias alimentarias. La búsqueda se ha realizado acotando a los últimos 10 años y buscando por la palabra clave “food allergy” sin acotar que la palabra apareciera en el título.

## 7.2-Identificación de las principales RAA que afectan a la sociedad

Se ha buscado información sobre las principales RAA en importantes instituciones sanitarias mundiales como la FAO, Organización mundial de la Salud (OMS) y en la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA de sus siglas en inglés), además de la AECOSAN, aunque solo se ha podido encontrar información en la FAO y AECOSAN. Estas instituciones competentes en alimentación coinciden en que las alergias alimentarias más importantes son las siguientes (AECOSAN, 2019):

- **Alergia al huevo:** Se debe a una reacción alérgica provocada generalmente por la ovoalbúmina y el ovomucoide, proteínas características del huevo que están presentes en la clara.
- **Alergia a los frutos secos:** Los cacahuetes y las almendras tienen un elevado riesgo de provocar un shock anafiláctico, aunque si es leve sólo produce náuseas, dolor de cabeza e inflamación de labios y lengua. Pueden producir síntomas incluso por un contacto mínimo con la piel.
- **Alergia a leche de vaca:** Causada por la caseína, la lactoglobulina y la lactoalbúmina. Los síntomas más comunes son preferentemente cutáneos, pero también digestivos, como vómitos y diarrea.

- **Alergia al pescado/marisco:** Debida a las proteínas musculares del pescado. Se debe poner especial cuidado en los productos enriquecidos con omega 3 o grasa de pescado que pueden contener pequeñas cantidades de proteína.

La FAO asegura que las reacciones mediadas por IgE (alergias alimentarias) afectan al 10-25% de la población de los países desarrollados, aunque afectan más comúnmente a los lactantes y niños de corta edad que a los adultos. La prevalencia entre niños menores de 3 años asegura que puede llegar hasta el 5-8% (FAO, 2019).

En cuanto a las IA, según la FAO, las principales serían: la enfermedad celíaca, la intolerancia a la lactosa y el fabismo. Esta institución se refiere a la EC como una reacción de hipersensibilidad de efecto retardado. En lo que respecta a la intolerancia a la lactosa y el fabismo se refiere a trastornos alimentarios metabólicos. Éste último es una intolerancia a la ingestión de habas, o a la inhalación de polen de la planta de *Vicia faba*. Afecta a personas con una deficiencia hereditaria de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), enzima que cumple una función crítica en la prevención de daños oxidativos en las membranas de los eritrocitos. Las habas contienen varios oxidantes naturales, en particular vicina y convicina, capaces de dañar las membranas de los eritrocitos en personas con deficiencia de G6PDH. El resultado es una anemia hemolítica aguda que se manifiesta con una serie de síntomas graves.

La Figura 11 recopila las principales IA y alergias que se han encontrado en las dos instituciones alimentarias buscadas. Éstas coinciden en cuanto a qué alergias son las más comunes y difieren en clasificar cuáles son las intolerancias. Así tenemos:

	<b>AECOSAN</b>	<b>FAO</b>
<b>Alergias</b>	Huevo, frutos secos, leche de vaca y pescado/marisco.	Igual
<b>Intolerancias</b>	Intolerancia a la lactosa, a otros azúcares, a aditivos (como los sulfitos).	-Reacción de hipersensibilidad de efecto retardado=Enfermedad celíaca -Trastornos alimentarios metabólicos: intolerancia a la lactosa y fabismo

Figura 11. Principales RAA atendiendo a las dos instituciones competentes en alimentación.

Además, existe en España una Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y al Látex (AEPNAA) y según esta asociación, en España las alergias más frecuentes, son la alergia al huevo, al pescado, seguidas de la alergia a la leche de vaca (AEPNAA, 2019).

### 7.3-Esfuerzos de investigación para las principales RAA

En este apartado se presentan los resultados a la búsqueda bibliográfica de las principales alergias e intolerancias identificadas en el apartado anterior (Figura 12). La búsqueda se ha realizado escribiendo en inglés la palabra clave (para cada alergia e intolerancia), acotando el rango de publicaciones a los últimos 5 años y que la palabra clave apareciera en el título. Destacar que para la intolerancia al gluten se ha buscado como “celiac disease” (Enfermedad celíaca). Los resultados, ordenados por número de artículos obtenidos, son los siguientes:

- Para la alergia al marisco: 7 artículos.
- Para la alergia a los frutos secos: 34 artículos.
- Para la alergia al cacahuete: 247 artículos.
- Para la alergia a la leche: 187 artículos.
- Para la alergia al huevo: 84 artículos.
- Para la enfermedad celíaca (EC): 1964 artículos.
- Para la intolerancia a la lactosa: 76 artículos.
- Para el fabismo: 14 artículos.

Se puede observar como para las alergias, las más estudiadas son, en este orden, alergia al cacahuete, a la leche y al huevo, pues son las que más número de publicaciones presentan. En el caso de las intolerancias, las más estudiadas son la EC y la intolerancia a la lactosa.

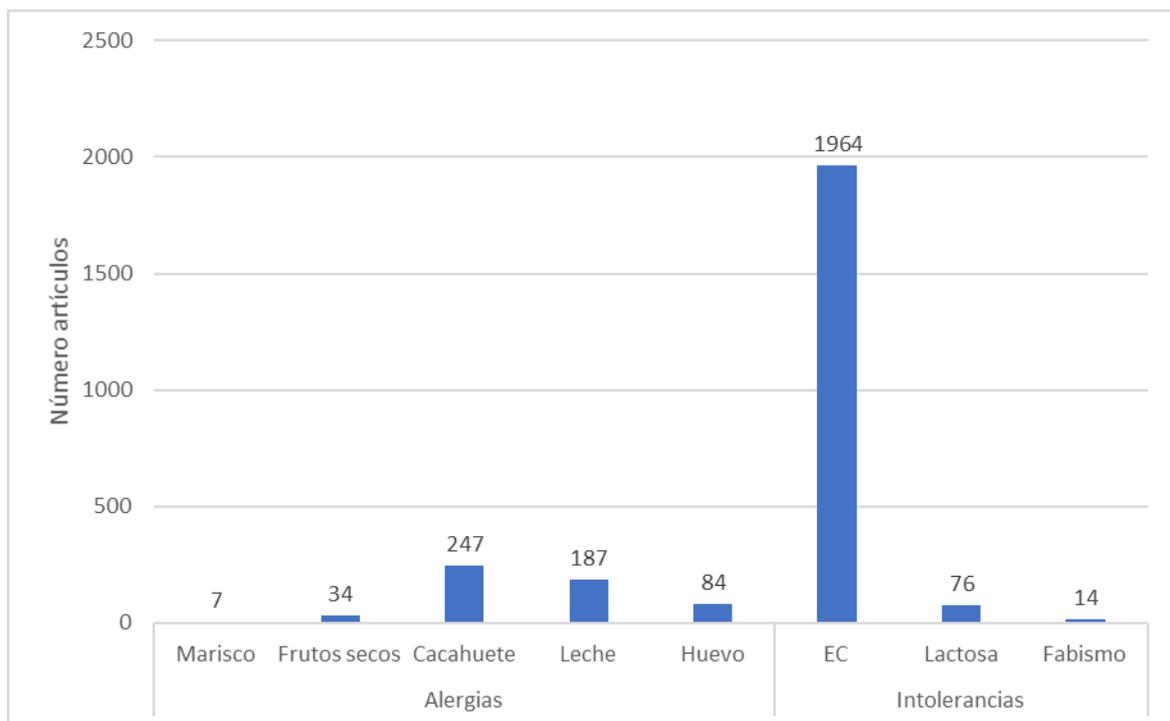


Figura 12. Número de publicaciones de los últimos 5 años de las alergias e IA. Para realizar la búsqueda se ha hecho mediante la palabra clave en inglés en cada caso, que la palabra clave apareciera en el título y acotando el rango a 5 años.

Teniendo en cuenta estos resultados, se han seleccionado intolerancia a la lactosa y EC como representativas de las intolerancias. Para alergias se han seleccionado la alergia a la leche, al cacahuete y al huevo. En el siguiente apartado se profundiza en las características de estas RAA, que son las más abundantes en la sociedad, y las más estudiadas.

## 8-Principales intolerancias alimentarias

### 8.1-Intolerancia a la lactosa

La lactosa es un disacárido (una galactosa unida a una glucosa) que tiene una importancia clave en la vida animal como la principal fuente de azúcares de la leche de todos los mamíferos, excepto del león marino (Deng *et al.*, 2015). Para absorber la lactosa se necesita de la hidrólisis de ésta mediante la enzima lactasa que rompe el disacárido en sus monosacáridos, glucosa y galactosa en el borde de la mucosa del intestino. Cuando la actividad de la enzima lactasa es demasiado baja, la lactosa no se puede digerir y pasa al intestino grueso, donde es fermentada por las bacterias de la flora intestinal. Esto puede provocar algunos síntomas, como pueden ser: flatulencia, dolor y diarrea (Arasa y Garcia-Tornel, 2010).

En la mayoría de los seres humanos, la actividad de la lactasa alcanza un máximo al final del embarazo, pero disminuye después de los 2 o 3 años y alcanza un nivel estable entre los 5 y 10 años, un proceso que podría ayudar al destete (Ingram *et al.*, 2009).

La población que practica la domesticación del ganado mantiene la capacidad de digerir la leche y otros productos lácteos hasta la edad adulta. La frecuencia de este "rasgo de persistencia de la lactasa" es alta en las poblaciones del norte de Europa (mayor al 90% en Escandinavia y Holanda), disminuye en frecuencia en el sur de Europa y Oriente Medio (aproximadamente un 50% en España, Italia) y es bajo en Asia y en la mayor parte de África (alrededor de un 1% en China, 5-20% en agricultores de África Occidental) (Swallow, 2003).

En Europa, la deficiencia de lactasa se da en cerca de un 5% de la población blanca, y en una proporción mucho mayor (entre el 50 y el 80%) en otros grupos étnicos (Bhatnagar y Aggarwal, 2007).

La causa más frecuente de la mala absorción se debe a la mutación en un solo nucleótido (cambio de citosina a timina) en una región que controla la expresión del gen de la lactasa (Misselwitz *et al.*, 2013). A continuación, se resumen los tipos de deficiencia de lactasa que pueden conducir a intolerancia a la lactosa (Silanikove *et al.*, 2015):

- La deficiencia de lactasa primaria es el tipo más común de deficiencia de lactasa. En las personas con esta afección, la producción de lactasa disminuye con el tiempo. Esta disminución a menudo empieza alrededor de los 2 años, aunque puede empezar más tarde. Los niños que tienen deficiencia de lactasa pueden no experimentar síntomas de intolerancia a la lactosa hasta la adolescencia tardía o la edad adulta.
- La deficiencia de lactasa secundaria, resulta de una lesión en el intestino delgado. Infecciones, enfermedades u otros problemas pueden dañar el intestino delgado. El tratamiento de la causa subyacente generalmente mejora la tolerancia a la lactosa.
- La deficiencia de lactasa en el desarrollo, puede ocurrir en bebés nacidos prematuramente. Esta condición generalmente dura solo un corto tiempo después de nacer.
- La deficiencia de lactasa congénita es un trastorno extremadamente raro en el cual el intestino delgado produce poca o ninguna cantidad de la enzima lactasa desde el nacimiento. Los genes heredados de los padres causan este trastorno.

Los individuos intolerantes a la lactosa pueden tolerar el yogur mejor que la leche debido a la conversión parcial de la lactosa en glucosa y galactosa por la fermentación bacteriana. Además, contiene la enzima lactasa producida por los cultivos de bacterias utilizados para hacer el yogur que puede ayudar a digerir la lactosa en el intestino (Ranadheera *et al.*, 2010).

Uno de los problemas que afecta a los intolerantes a la lactosa es el de la deficiencia de calcio ya que no pueden consumir productos lácteos y por tanto tienen un problema para el crecimiento óseo. Esto genera consecuencias bastante graves como la osteoporosis (Szilagyi y Ishayek, 2018). Para evitar este problema existe un tratamiento a base de administrar lactosa de forma exógena (Santos *et al.*, 2019). Los pacientes que presentan intolerancia a la lactosa son tolerantes a ciertas cantidades por lo que estos tratamientos suelen ser efectivos. La lactasa exógena se obtiene generalmente de hongos o levaduras y actúa como la lactasa natural cuando tiene poca actividad. Esta enzima puede administrarse con leche o en forma de cápsulas, píldoras o líquidos antes de la ingesta de productos lácteos. La capacidad de hidrólisis de la lactasa depende de su origen y la actividad de la enzima es diferente para cada producto comercial (Ianiro *et al.*, 2016). Sin embargo, este suplemento no es capaz de hidrolizar completamente la lactosa, con resultados diferentes en cada individuo (Mattar y Mazo, 2010). Por lo tanto, se necesitan más estudios para evaluar la lactasa y su capacidad de hidrólisis para garantizar una mayor seguridad al usar este suplemento.

## 8.2-Intolerancia al gluten (Intolerancia autoinmune)

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune del intestino delgado que es crónica y afecta a individuos genéticamente susceptibles en todo el mundo (Gujral *et al.*, 2012).

La prevalencia general de la EC varía desde el 4,5% entre los sujetos de alto riesgo hasta el 0,75% en los sujetos sin riesgo (Fasano *et al.*, 2003). Los sujetos de alto riesgo incluyen familiares de pacientes con EC, niños o adultos con síntomas asociados con la EC, es decir, diarrea, dolor abdominal y estreñimiento y niños o adultos con trastornos asociados con la enfermedad celíaca, como por ejemplo, Diabetes Mellitus tipo 1, anemia, infertilidad, osteoporosis (Vriezinga *et al.*, 2015). Se ha demostrado que la EC no es exclusiva de los países industrializados, sino que incluye también el norte de África, Oriente Medio y la India con una incidencia que se superpone a la de los países europeos (Cataldo y Montalto, 2007). Sin embargo, dada la distribución mundial de los factores causales, esta difusión heterogénea no es sorprendente. Se ha demostrado que la población saharauí y argelina tiene la mayor prevalencia de EC (casi, 6%) entre todas las poblaciones mundiales (Parzanese *et al.*, 2017). El gluten fue identificado como el culpable de la enfermedad celíaca por los médicos holandeses que observaron que, durante la hambruna del 1944–45, cuando el trigo y el centeno eran escasos, los niños celíacos mejoraban sintomáticamente (Holtmeier y Caspary, 2006).

Las causas de esta enfermedad son factores genéticos y factores ambientales. Éste último es causado principalmente por la ingestión de gluten mientras que el factor genético representa el 35% del riesgo genético total y se refiere a la presencia de genes que codifican para las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II), incluido el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ2 y HLA-DQ8 (Trynka *et al.*, 2010).

Más del 90% de los sujetos afectados expresan moléculas HLA-DQ2, el resto expresan HLA-DQ8. La frecuencia de genotipos de HLA con riesgo de enfermedad celíaca es del 30%, mientras que sólo 1-3% desarrolla la enfermedad (Sollid *et al.*, 1989). Ahora se acepta que el HLA es uno de los factores principales, pero no suficientes que intervienen en la aparición de la enfermedad celíaca, pero una multitud de factores genéticos son responsables de la susceptibilidad a la enfermedad celíaca (Kuja *et al.*, 2016).

El gluten es una proteína que aparece en el trigo, la cebada, el centeno y la avena. La mayoría de las proteínas responsables de la reacción inmune en la EC son las prolaminas. Las prolaminas se encuentran en el trigo (en forma de gliadina), la cebada (hordeína), el centeno (secalina), el maíz (zeína) y como una proteína menor, la avenina en la avena. Debido a su alto contenido de glutamina y

patrones de secuencia específicos, las prolaminas son resistentes a las enzimas proteolíticas gastrointestinales y son excelentes sustratos para la desaminación por transglutaminasa tisular.

La ingestión de prolaminas de trigo, cebada, centeno y posiblemente avena causa cambios histológicos en la mucosa del intestino delgado de pacientes celíacos, lo que lleva a un síndrome de malabsorción. Los síntomas clínicos después de la ingestión de alimentos que contienen gluten incluyen síntomas digestivos y reacciones (Alvarado, 2017).

Se planteó la hipótesis de que la leche materna en el momento de la introducción del gluten podría tener un efecto protector sobre el riesgo de desarrollo de EC. Se realizó un estudio en bebés recién nacidos con un alto riesgo genético de desarrollar EC. Estos bebés se identificaron a partir de los antecedentes familiares y la tipificación de HLA después del nacimiento. Fueron amamantados y asignados a 2 grupos: uno se expuso al gluten desde los 4 a los 6 meses mientras todavía amamantaba; el otro recibió placebo y solo tuvo contacto con gluten a los 6 meses. Se estudiaron 950 niños que fueron seguidos hasta los 3 años. Los resultados fueron: el 5,9% del grupo al que se expuso al gluten desde el principio desarrolló EC en comparación con el 4,5% del grupo de al que se le administró gluten más tarde (Niland y Cash, 2018).

A continuación, se expone el proceso patogénico para la EC (ver Figura 13):

a) En un estado de salud normal, el gluten se tolera en presencia de células T reguladoras Foxp 3+ antigluten. Además, los linfocitos intraepiteliales (LIE) expresan receptores inhibidores de la inhibición natural (NK) que previenen la activación descontrolada de las células T.

b) En presencia de gluten o infección, HLA-DQ2 o DQ8 se unen al gluten con las células presentadoras de antígeno y se presentan en las células T, lo que conduce a una respuesta de las células T antigluten que liberan interferón de tipo II (IFN- $\gamma$ ) y posiblemente IL-21 llevando al daño epitelial. La regulación positiva de IL-15 e IFN- $\alpha$  en la lámina propia induce a las células dendríticas a adquirir un fenotipo proinflamatorio. El sistema inmunitario innato también está regulado en la enfermedad celíaca, ya que los linfocitos intraepiteliales se reprograman para adquirir un fenotipo asesino natural caracterizado por la regulación positiva de los receptores NKG2D y CD94 / NKG2C que reconocen MICA, MICB y HLA-E en células epiteliales que median el daño en el tejido. IL-15 regula al alza los receptores NK y promueve la muerte independiente del receptor de células T, así como el bloqueo de Foxp 3+. Finalmente, el sistema inmune humoral produce anticuerpos específicos para el gluten que median las manifestaciones sistémicas, en particular la dermatitis herpetiforme (Kupfer y Jabri, 2012).

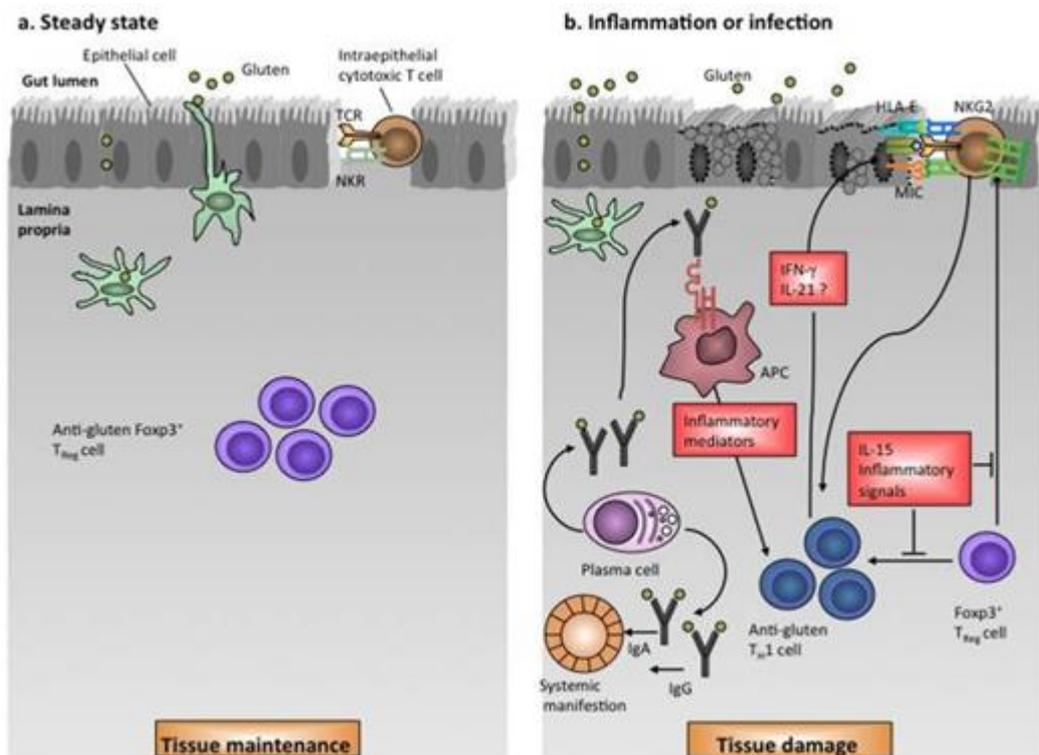


Figura 13. Patogénesis de la EC (Kupfer y Jabri, 2012).

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (“ESPGHAN” por sus siglas en inglés) facilitó en 1969 el primer protocolo de diagnóstico contra la EC con los llamados criterios de Interlaken. Aunque recientemente ha propuesto un nuevo algoritmo de diagnóstico que tiene en cuenta las características clínicas y el uso de información inmunológica y genética. Este consiste en tres tipos de pruebas:

- La prueba de anticuerpos específicos: mide anticuerpos endomisiales y anticuerpos de tejido transglutaminasa tipo 2 (anti-TG2).
- Pruebas HLA para HLA-DQ2 y HLA-DQ8
- Biopsias del duodeno: Las biopsias deben tomarse preferentemente durante la endoscopia superior desde el bulbo (al menos 1 biopsia) y desde la segunda o tercera porción del duodeno (al menos 4 biopsias). El informe de patología debe incluir una descripción de la orientación sobre la presencia o no de vellosidades normales o el grado de atrofia y elongación de las criptas, la relación vellosidad-cripta y el número de LIE.

## 9-Principales alergias alimentarias

### 9.1-Alergia a la leche

La alergia a la leche de vaca es una de las alergias alimentarias más comunes entre los bebés con una prevalencia del 2-3% (Moritam *et al.*, 2013). Es una enfermedad caracterizada por una respuesta exagerada del sistema inmunitario a las proteínas de la leche que son el suero (alfa y beta lactoglobulina) y la caseína. Estas proteínas son reconocidas como extrañas en el organismo iniciándose la producción de anticuerpos IgE y segregando sustancias químicas como la histamina causante de los síntomas. Su causa es genética.

Por lo general, una reacción alérgica sucede inmediatamente después de consumir la leche. Los signos y síntomas de la alergia a la leche oscilan entre leves y graves, y pueden incluir vómitos, ronchas y problemas digestivos y como síntoma más grave también puede causar anafilaxia (Lifschitz y Szajewska, 2015).

El principal tratamiento para la alergia a la leche es evitar la leche y los productos derivados de ella. Por fortuna, en la mayoría de los niños la alergia a la leche desaparece cuando crecen. En caso contrario, es posible que necesite continuar evitando los productos derivados de la leche (Hochwallner *et al.*, 2014).

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (“ESPGHAN” por sus siglas en inglés) ha desarrollado otro algoritmo para la evaluación de bebés y niños con síntomas compatibles con el diagnóstico de alergia la leche de vaca. Además del historial médico y el examen físico detallados, las dietas de eliminación, las pruebas de pinchazos en la piel (“SPT” por sus siglas en inglés) o las mediciones específicas de IgE en los laboratorios pueden ser un posible diagnóstico (Caffarelli *et al.*, 2010).

### 9.2-Alergia al cacahuete

Es una alergia causada por IgE la prevalencia del cual está aumentando y en la actualidad se estima que el 1-2% de los estadounidenses, o casi 30 millones de personas, son alérgicos al cacahuete (Liu *et al.*, 2010).

Las alergias al cacahuete tienen un espectro de presentaciones clínicas que van desde manifestaciones cutáneas hasta reacciones sistémicas que amenazan la vida. Los síntomas generalmente se desarrollan dentro de minutos después de la ingestión de incluso una pequeña cantidad de maní y pueden involucrar sistemas cutáneos, cardiovasculares, gastrointestinales, genitourinarios y/o respiratorios. Los síntomas respiratorios superiores o inferiores progresivos, hipotensión y arritmias suelen aparecer en casos fatales y casi mortales (Al-Ahmed *et al.*, 2008).

Los alimentos ingresan al tracto gastrointestinal y se someten a la digestión de proteínas y luego al procesamiento del antígeno. Algo de antígeno ingresa al torrente sanguíneo para ser distribuido en sitios por todo el cuerpo (particularmente en la piel y la mucosa respiratoria junto con sitios en la mucosa gastrointestinal) (Turcanu *et al.*, 2003). A medida que la célula presentadora de antígeno presenta el antígeno a la célula T, se producen citoquinas específicas. En el individuo alérgico al cacahuete, las células T secretarán cantidades incrementadas de IL-4, IL-5 e IL-13, entre otros mediadores, y cantidades reducidas de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  cuando se comparan con las de un individuo que no es alérgico al cacahuete. La célula T a su vez regula la producción de IgE específica para el cacahuete por parte de las células B. La IgE específica del cacahuete se adhiere a los mastocitos en el tracto gastrointestinal, la piel y la mucosa del tracto respiratorio. Cuando un individuo alérgico al cacahuete ingiere cacahuetes, la proteína se digiere y el antígeno se une a la IgE específica del maní en los

mastocitos, lo que provoca la activación del mastocito con la liberación de mediadores en el sitio de la mucosa y produciendo los síntomas típicos de alergia (Burks, 2003).

En el apartado 10 se explican algunos tratamientos novedosos para esta alergia.

### 9.3-Alergia al huevo

Después de la alergia a la leche de vaca, ésta es la segunda alergia más común en niños pequeños. La prevalencia es del 0,5–2,5% de los niños pequeños (Tan y Joshi, 2014). Un estudio reciente basado en la población ha demostrado que Australia tiene la prevalencia de alergia al huevo infantil más alta hasta la fecha, con un 8.9% (Osborne *et al.*, 2011).

Los cinco alérgenos principales identificados en los huevos de gallina son ovomucoide, ovalbúmina, ovotransferrina, lisozima y albúmina<sup>74</sup>. La mayoría de las proteínas alergénicas se encuentran en la clara de huevo (ovoalbúmina) en lugar de en la yema de huevo. El ovomucoide es resistente al calor y la degeneración de las enzimas digestivas, por lo que es la proteína más alergénica, mientras que la ovoalbúmina es la proteína más (Heine *et al.*, 2006).

La alergia al huevo también se asocia con otros tipos de alergias mediadas por IgE, principalmente en la población adulta (Caubet y Wang, 2011). Se ha observado que las personas que trabajan en fábricas que procesan huevos y en panaderías que están frecuentemente expuestos al huevo (ya sea en forma de aerosol o físicamente) padecen de asma, problemas respiratorios como rinitis o incluso anafilaxia (Escudero *et al.*, 2003).

Actualmente, no hay tratamientos que puedan curar la alergia a los alimentos. Sin embargo, varias estrategias de tratamiento están bajo investigación. Los estudios de inducción de tolerancia oral a los alérgenos alimentarios aún son experimentales (ara y Wahn, 2008) y algunos estudios muestran resultados prometedores (Staden *et al.*, 2007).

Hay artículos que indican que la mayoría de los pacientes alérgicos a los huevos toleran los huevos calentados al horno y que los cambios inmunológicos asociados con la ingestión continua de huevos calentados parecen ser favorables (Konstantinou *et al.*, 2008). Aunque aún se está investigando no se recomienda esta práctica.

## 10-Técnicas/test de diagnóstico o tratamiento de sensibilidad alimentaria: estado actual del tema

Desafortunadamente, no existen tratamientos que puedan curar las reacciones adversas a los alimentos, como tratamiento se suele utilizar la eliminación del alimento que causa alergia o intolerancia, aunque a veces no es la mejor opción ya que puede llegar a causar deficiencias nutricionales.

En lo que respecta a **test de diagnóstico**, hoy en día han proliferado los test de sensibilidad alimentaria. Se trata de test que van encaminados a diagnosticar las reacciones adversas de nuestro metabolismo a los alimentos, y se pueden encontrar en cualquier farmacia e incluso se ofrecen a través de farmacias o Internet. Estos test se hacen llamar pruebas de inmunoglobulina G (IgG) y consisten en la extracción de sangre al paciente con un posterior cultivo in vitro en el laboratorio en el cual se exponen a los alérgenos de unos 90-100 alimentos (Lavine, 2012). Se ha visto que no existe una relación entre los niveles de IgG específicos de los alimentos y la alergia a los alimentos, ya que según algunas investigaciones de los años 80 se estudió un mecanismo donde la IgG desencadenara la liberación de histamina lo que sugeriría una reacción alérgica. Pero se vio que los niveles de IgG total no se correlacionaban con la alergia a los alimentos mediada por IgE (Hamilton, 2010), por tanto, no se pueden tener en cuenta los resultados de estas pruebas ya que no miden la alergia de un alimento. Esto lleva a una serie de complicaciones porque, por ejemplo, si a un niño que se le realiza esta prueba se le “diagnostica” que es intolerante a un alimento (por ejemplo, la leche) y se le aconseja evitarlo en su dieta, puede afectar a su crecimiento normal. Por tanto, este tipo de pruebas podrían no solo no ser efectivas sino suponer problemas de salud (Carr *et al.*, 2012).

De hecho, no existe ningún grupo de investigación que apoye el uso de esta prueba para diagnosticar reacciones adversas a los alimentos o para predecir futuras reacciones adversas (REF). Además, el uso inadecuado de esta prueba solo aumenta la probabilidad de que se realicen diagnósticos falsos, lo que da lugar a restricciones dietéticas innecesarias y una disminución de la calidad de vida (Tordesillas *et al.*, 2014).

Un documento de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (Stapel *et al.*, 2008), avalado por la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (Bock, 2010), afirma que “la IgG4 específica de los alimentos no indica alergia o intolerancia alimentaria (inminente), sino más bien una respuesta fisiológica del sistema inmunológico después de la exposición a los componentes de los alimentos. Por lo tanto, las pruebas de IgG4 a los alimentos se consideran irrelevantes para el trabajo de laboratorio de alergia o intolerancia a los alimentos y no deben realizarse en caso de quejas relacionadas con los alimentos”. Una declaración de la Sociedad Canadiense de Alergia e Inmunología Clínica concluye que: “Se esperan resultados positivos de la prueba para IgG específica de alimentos en adultos y niños normales y sanos. Además, el uso inadecuado de esta prueba solo aumenta la probabilidad de que se realicen diagnósticos falsos, lo que genera restricciones dietéticas innecesarias y una disminución de la calidad de vida” (Carr *et al.*, 2012).

Si se busca en internet “food sensitivity test” se pueden encontrar algunos de los kits que se comercializan para la detección de RAA. Venden estos test como 100% efectivos cuando la evidencia científica no está probada. Por eso, es necesario concienciar a la población de que las RAA es un tema serio y que deben realizarse test de diagnóstico científicamente probados.

En lo que respecta a nuevos avances en **tratamiento**, uno de los desarrollos más recientes para las alergias alimentarias son las nuevas estrategias inmunoterapéuticas diseñadas para alterar la respuesta del sistema inmunitario a los alérgenos alimentarios. Estas estrategias se están examinando

en modelos animales como posibles modalidades de tratamiento (Burks *et al.*, 2001). Incluyen inmunoterapia modulada con citoquinas, inmunoterapia de secuencia inmunoestimuladora, inmunoterapia con plásmidos de ADN, inmunoterapia alérgeno-péptido e inmunoterapia con proteínas alérgicas "modificadas" (mutadas). Todos estos métodos se esfuerzan por obtener una respuesta o tolerancia de tipo Th1 del sistema inmunológico en respuesta a un alérgeno alimentario específico. También se está explorando el potencial de las plantas modificadas genéticamente con niveles reducidos de alérgenos, así como la influencia beneficiosa de las bacterias del ácido láctico y las isoflavonas de soja en los síntomas inducidos por los alérgenos del cacahuete (Bublín y Breiteneder, 2014). Aunque los mecanismos aún se están acabando de aclarar, estas estrategias parecen ser prometedoras.

La inmunoterapia con proteínas modificadas consiste en la modificación de proteínas de manera que los epítomos que se unen a IgE se eliminan o se alteran significativamente, mientras se mantiene la unión de células T (Seitz *et al.*, 2008). Este tipo de terapia podría, teóricamente, hacer posible inducir tolerancia con ciclos de terapia mucho más cortos al proporcionar con seguridad dosis más altas de epítomos tolerogénicos con poca o ninguna necesidad de un aumento gradual de la dosis. Se están investigando dos enfoques generales, uno basado en la modificación de los sitios de unión a IgE para reducir la reactividad y el segundo basado en la identificación de epítomos tolerogénicos específicos que se sacan de la molécula más grande y se proporcionan como "inmunoterapia peptídica" (Mansueto *et al.*, 2006).

Por otro lado, existen **cuestionarios de diagnóstico y síntomas** que pueden complementar la historia clínica para ayudar a identificar los alimentos problemáticos o evaluar la acción de evitar los alimentos que causan alergia, pero su eficacia rara vez se ha evaluado (Ali, 2017). La interpretación de una historia clínica puede verse confundida por reacciones cruzadas y la participación de otros alimentos o la presencia de cofactores. La historia clínica sola no es un diagnóstico final (Sicherer, 2001). Por lo tanto, se requieren otras pruebas para evitar la restricción innecesaria de alimentos.

La investigación en posibles tratamientos para las RAA continúa. Por ejemplo, en China hay un producto llamado Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2) que es una fórmula novedosa de nueve hierbas que está en investigación aún y que se quiere emplear en la medicina tradicional china para el tratamiento de la gastroenteritis, el asma y la rinitis alérgica (López-Expósito *et al.*, 2011). En un modelo murino y en líneas de células B humanas, un componente, *Rubia cordifolia*, inhibió la producción de IgE desencadenada por el cacahuete, mientras que otro, el *Dianthus superbus*, inhibió las reacciones anafilácticas inducidas por el cacahuete. El mecanismo parece estar relacionado con la supresión de las respuestas Th2 y la mejora de las respuestas Th1, ya que la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 se redujo significativamente con el tratamiento, mientras que la producción de IFN- $\gamma$  aumentó (Keet y Wood, 2014). En el modelo murino, la supresión de las reacciones anafilácticas duró al menos seis meses después del tratamiento.

## 11-Conclusión

En este trabajo se ha analizado las principales RAA que afectan a la sociedad teniendo en cuenta la opinión de las instituciones sanitarias y de la base de datos PubMed. Así pues, en cuanto a las alergias hay tres principales: la alergia al cacahuete, al huevo y a la leche. En cuanto a las IA se han encontrado dos principales que afectan a la población, una es la EC y la otra la intolerancia a la lactosa. Los síntomas de las alergias, que implican la activación del sistema inmunitario, van desde problemas cutáneos, respiratorios y hasta incluso llegar a la muerte (anafilaxia). Por lo que respecta a las IA sus síntomas se basan más en la parte gastrointestinal ya que se deben a defectos enzimáticos.

La evolución del número de publicaciones que estudian las RAA sigue una línea ascendente, por lo que se puede decir que es un tema que ha ido preocupando a la sociedad y del cual aún se tienen que hacer muchas más investigaciones.

Se ha podido ver cómo, de entre las RAA, las alergias han sido mucho más estudiadas que las intolerancias siendo la alergia al cacahuete, a la leche de vaca y al huevo las que más número de artículos presentan. Sin embargo, si nos fijamos en el número de artículos acumulados en la última década, el incremento de publicaciones es similar para ambas RAA, con un factor de incremento aproximado de 25 en ambos casos. Esto demuestra el interés creciente que hay no solo en las alergias sino también en las intolerancias alimentarias, aunque difieran tanto en el número de artículos acumulados.

En cuanto a las instituciones competentes en materia de alimentación llama la atención que solo se ha podido encontrar información en dos de ellas, la FAO y AECOSAN. Se quería buscar información obtenida en varias las instituciones importantes y hacer una comparativa entre ellas. Ante esta falta de información, se aprecia la necesidad que más instituciones importantes a nivel mundial realicen un seguimiento sobre IA y alergias alimentarias, concienciando así a la población sobre un tema que está tan a la orden del día.

En los últimos años, y de manera paralela al interés creciente de la población en temas de alimentación y nutrición, han aparecido test de sensibilidad alimentaria. Según el trabajo de búsqueda realizado no hay ninguna evidencia científica que los avale. Estas pruebas suelen basarse en el análisis de la IgG, que consiste en la extracción de sangre al paciente para un posterior análisis en el laboratorio donde se mira cómo reaccionan las distintas células ante los alérgenos de 90-100 alimentos. Los resultados de estas pruebas indican al paciente una serie de alimentos a los que se es sensible y por tanto que debería eliminar de su dieta. No obstante, estas pruebas indican la respuesta a los alimentos que se han consumido recientemente y no los que verdaderamente podrían causar un problema. Por tanto, la eliminación de este tipo de alimentos en base a estas pruebas podría acarrear problemas metabólicos. El tratamiento más efectivo y que se lleva haciendo desde hace mucho tiempo es el de eliminar el alimento que cause el malestar, aunque a veces puede llevar a una serie de deficiencias nutricionales que se tienen que sustituir por algunos complementos. Es por eso, por lo que se debe consultar a un profesional de la salud especialista, para que supla estas ausencias nutricionales.

Por último, se necesitan muchos más estudios para poder llegar a un tratamiento efectivo tanto para las alergias como para las IA, ya que el de eliminar el alimento que causa el malestar podría no siempre ser la mejor opción.

## 12-Referencias bibliográficas

- Abrams EM, Sicherer SH (2016).** Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*, 188(15), 1087–1093.
- AECOSAN:**  
[http://www.aecosan.msssi.gob.es/en/AECOSAN/web/para\\_el\\_consumidor/ampliacion/alergias.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/en/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/alergias.htm)  
[Consultado en Junio 2019]
- AEPNAA:** <https://www.aepnaa.org/ver/alergia> [Consultado en Junio 2019]
- Ali F. (2017).** A Survey of Self-Reported Food Allergy and Food-Related Anaphylaxis among Young Adult Students at Kuwait University, Kuwait. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 26(3), 229–234.
- Amil Dias J (2017).** Celiac Disease: What Do We Know in 2017? *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 24(6), 275–278.
- Al-Ahmed N, Alsowaidi S, Vadas P (2008).** Peanut allergy: an overview. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 4(4), 139–143.
- Alvarado MJ, Pérez M (2006).** Study of food allergy in the Spanish population. *Allergol Immunopathol*, 34(5), 185–193.
- Arasa F, García-Tornel S (2010).** Intolerancias alimentarias más comunes. *Elsevier-Offarm*, 29(5), 7–110.
- Beyer K, Wahn U (2008).** Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(6), 553–560.
- Bhatnagar S, Aggarwal R (2007).** Lactose intolerance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7608), 1331–1332.
- Bock SA (2010).** AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 1410.
- Bublin M, Breiteneder H (2014).** Developing therapies for peanut allergy. *International archives of allergy and immunology*, 165(3), 179–194.
- Burks W (2003).** Peanut allergy: a growing phenomenon. *The Journal of clinical investigation*, 111(7), 950–952.
- Burks AW, Bannon GA, Lehrer SB (2001).** Classic specific immunotherapy and new perspectives in specific immunotherapy for food allergy. *Allergy*, 67, 121–124.
- Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P, (2010).** Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian journal of pediatrics*, 36, 5.
- Carr S, Chan E, Lavine E, Moote W (2012).** CSACI Position statement on the testing of food specific IgG. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 8, 12.
- Cataldo F, Montalto G (2007).** Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*, 13, 2153–2159.
- Caubet, JC, Wang J (2011).** Current understanding of egg allergy. *Pediatric clinics of North America*, 58(2), 427–443.
- Chase MW (1946).** Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol*, 61, 257–259.
- Chehade M, Sampson HA (2009).** The role of lymphocytes in eosinophilic gastrointestinal disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29(1), 149–58.
- Choung RS, Talley NJ (2006).** Food Allergy and Intolerance in IBS. *Gastroenterology & hepatology*, 2(10), 756–760.

- Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M (2015).** Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*, 7(9), 8020–8035.
- Escudero C, Quirce S, Fernandez-Nieto M, et. al (2003).** Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy*, 58(7), 616–620.
- FAO:** <http://www.fao.org/3/y0820e/y0820e04.htm> [Consultado en Junio 2019]
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K (2003).** *Arch Intern Med*, 163(3), 286-292.
- Fritz SB, Baldwin JL, et al. (2003).** Pharmacologic food reactions. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, 395-407.
- Gómez MJ, Vidal MM (2017).** Estudio de la incidencia y seguimiento facultativo de alergias alimentarias en estudiantes de enfermería de Ciudad Real. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 37(4), 34-39.
- Guandalini S, Newland C (2011).** Differentiating food allergies from food intolerances. *Current Gastroenterology Report*, 13(5), 426-434.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB (2012).** Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology*, 18(42), 6036–6059.
- Hamilton RG (2010).** Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2): 284–296.
- Hantusch B, Scholl I, Harwanegg C, Krieger S, Becker WM, Spitzauer S, et al. (2005).** Affinity determinations of purified IgE and IgG antibodies against the major pollen allergens Phl p 5a and bet v 1a: discrepancy between IgE and IgG binding strength. *Immunol Lett*, 97, 81–89.
- Heine RG, Laske N, Hill DJ (2006).** The diagnosis and management of egg allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 6(2),145–152.
- Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R (2014).** Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods (San Diego, Calif.)*, 66(1), 22–33.
- Holtmeier W, Caspary WF (2006).** Celiac disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 3.
- Husby S, Foged N, Host A, Svehag SE (1987).** Passage of dietary antigens into the blood of children with coeliac disease: quantification and size distribution of absorbed antigens. *Gut*, 28, 1062-1072.
- Ianiro G, Pecere S, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G (2016).** Suplementación de enzimas digestivas en enfermedades gastrointestinales. *Medic Metab Curr*, 17(2), 187-193.
- Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, et al. (2009).** Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*, 124, 579–591.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care of Cologne, Germany (2010).** Lactose intolerance.
- Iweala OI, Burks AW (2016).** Food allergy: our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*, 16, 37.
- Jorge, A, Soares E, Sarinho E, Lorente F, Gama J, Taborda-Barata L (2017).** Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 13, 40.
- Keet CA, Wood RA (2014).** Emerging therapies for food allergy. *The Journal of clinical investigation*, 124(5), 1880–1886.

- Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al (2008).** Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis generating observations. *J Allergy Clin Immunol*, 122(2), 414–415.
- Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF (2016).** Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*, 65, 1793–1798.
- Kupfer SS, Jabri B (2012).** Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 22(4), 639–660.
- Lavine E. (2012).** Blood testing for sensitivity, allergy or intolerance to food. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(6), 666–668.
- Lifschitz C, Szajewska H (2015).** Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *European journal of pediatrics*, 174(2), 141–150.
- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. (2010).** National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 126(4), 798-806.
- López-Expósito I, Castillo A, Yang N, Liang B, Li XM (2011).** Chinese herbal extracts of *Rubia cordifolia* and *Dianthus superbus* suppress IgE production and prevent peanut-induced anaphylaxis. *Chin Med*, 6, 35.
- Maintz L, Novak N (2007).** Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(5), 1185–1196.
- Manea I, Ailenei E, Deleanu D (2016).** Overview of food allergy diagnosis. *Clujul medical (1957)*, 89(1), 5–10.
- Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, Di Lorenzo G (2006).** Food allergy in gastroenterologic diseases: Review of literature. *World journal of gastroenterology*, 12(48), 7744–7752.
- Mattar R, Mazo DFC (2010).** Intolerancia a la lactosa: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Rev Assoc Med Bras*, 56(2), 230-236.
- Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M (2013).** Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European gastroenterology journal*, 1(3), 151–159.
- Moritam H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K (2013).** Gastrointestinal Food Allergy in Infants. *Allergology International*, 62(3), 297-307.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. (2014).** EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69(8), 1008–1025.
- Niland B, Cash BD (2018).** Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterology & hepatology*, 14(2), 82–91.
- Ortolani C, Pastorello EA, et al. (2006).** Food allergies and food intolerances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20 (3), 467-483.
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE et. al (2011).** Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol*, 127, 668–676.
- Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, Grizzi F (2017).** Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 8(2), 27–38.

- Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Hoyt AE, et al. (2015).** Delayed anaphylaxis involving IgE to galactose alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep*,15.
- Ranadheera RDCS, Baines SK, Adams MC (2010).** Importance of food in probiotic efficacy. *Food Res. Int*, 43, 1–7.
- Rodriguez LA, Ruigomez A (1999).** Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ*, 318, 565–566.
- Santos, Geisa J, Rocha, Raquel, Santana, Genoile O (2019).** Lactose intolerance: what is a correct management? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65(2), 270-275.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. (2014).** Food allergy: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*, 134, 1016–1025.
- Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A (2008).** Food allergy in adults: An over- or underrated problem? *Deutsches Arzteblatt international*, 105(42), 715-723.
- Sicherer SH (2001).** Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 108(6), 881–890.
- Silanikove N, Leitner G, Merin U (2015).** The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds. *Nutrients*, 7(9), 7312–7331.
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (2015):** <https://www.seaic.org/inicio/en-portada/alergologica-2015.html> [Consultado en Junio 2019]
- Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E (1989).** Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*, 169, 345–350.
- Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et. al (2007).** Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*, 62(11), 1261–1290.
- Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. (2008).** Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*, 63, 793–796.
- Suarez FL, Savaiano DA (1997).** Diet, genetics, and lactose intolerance. *Food Technology*, 51(3), 74-76.
- Swallow DM (2003).** Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Ann. Rev. Genet*, 37, 197–219.
- Szilagyi A, Ishayek N (2018).** Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*, 10(12).
- Tan JW, Joshi P (2014).** Egg allergy: an update. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50(1),11-15.
- Tordesillas L, Goswami R, Benede S, Grishina G, Dunkin D, Jarvinen KM, et al. (2014).** Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest*, 124, 4965–4975.
- Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA (2010).** A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med*, 16, 537–550.
- Turcanu V, Maleki SJ, Lack G (2003).** Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J. Clin. Invest*, 111, 1065–1072.
- Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA (2014).** *AP&T: Alimentary Pharmacology and Therapeutics*,41(1), 3-25.

**Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML (2015).** Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12, 527–536.

**Wang J, Sampson HA (2011).** Food allergy. *The Journal of clinical investigation*, 121(3), 827–835.

**Yu W, Freeland D, Nadeau KC (2016).** Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature reviews. Immunology*, 16(12), 751–765.

**World Gastroenterology Organization (2009):**  
<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-spanish> [Consultado en Junio 2019]

**Zukiewicz-Sobczak WA, Wróblewska P, Adamczuk P, Kopczyński P (2013).** Causes, symptoms and prevention of food allergy. *Postepy dermatologii i alergologii*, World30(2), 113–116.