

revista del  
**Comité**  
**Científico** de la aesan

**Nº 5**

agencia española de seguridad alimentaria y nutrición  
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición  
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición  
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición  
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición  
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición  
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición







Revista del Comité Científico de la AESAN

Madrid, 2007



revista del  
**Comité**  
**Científico** de la aesan

**Nº 5**

## **Nota del Comité Editorial**

Los Informes que se incluyen a continuación son el resultado de las consultas que la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición y otras instituciones hacen al Comité Científico. Esta revista y sus informes se presentan conforme a las normas de presentación y publicación de

bibliografía científica internacionalmente aceptadas. De ello se deriva, entre otras, la necesidad de abordar su estudio e interpretación desde la consideración ineludible de las citas bibliográficas referenciadas en el texto y enumeradas en el apartado "Referencias" que se incluye al

final de los Informes. Lo contrario, además de dificultar su comprensión integral, pudiera llevar a extraer conclusiones parciales o equivocadas, divergentes del informe en su conjunto.

## **Revista del Comité Científico de AESAN**

### **Consejo Editorial**

#### **Presidenta de Honor**

Elena Salgado

#### **Editores Jefe**

Félix Lobo

José Ignacio Arranz Recio

#### **Secretarios**

Maria Luz Carretero Baeza

Jesús Campos Amado

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

### **Consejo Editorial Científico**

#### **Presidente del Comité Científico**

Andreu Palou Oliver

#### **Vicepresidente del Comité Científico**

Juan José Badiola Díez

Arturo Anadón Navarro

Margarita Arboix Arzo

Albert Bosch Navarro

Juan Francisco Cacho Palomar

Francesc Centrich Escarpenter

M<sup>a</sup> Luisa García López

Manuela Juárez Iglesias

Manuel Martín Esteban

Susana Monereo Megías

Juan Antonio Ordóñez Pereda

Andrés Otero Carballeira

Fernando Rodríguez Artalejo

Eliás Rodríguez Ferri

Jose Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez

Vicente Sanchís Almenar

Gregorio Varela Moreiras

Pablo Vera Vera

Gonzalo Zurera Cosano

### **Responsable de Comunicación AESAN**

Héctor Alonso

AESAN: Alcalá, 56. 28071. Madrid

correo electrónico: comunicacionAesan@msc.es

### **Diseño y maquetación**

Montserrat Gómez

### **Imprime**

Artegraf

NIPO: 355-07-003-3

ISSN: 1885-6586

D.L.: M-27353-2005

## Índice

Prólogo	7
Opinión del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) relativa a la propuesta de la Comisión Europea (CE) sobre Alegaciones Nutricionales de Ácidos Grasos Monoinsaturados (AGM) en alimentos y consideraciones sobre la misma aportadas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)	9
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Alergias Alimentarias	19
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas	77





El nuevo número de la revista del Comité Científico de la AESAN, incluye tres informes que constituyen ejemplos de nuevos temas que preocupan de modo creciente a los consumidores. Por un lado, las alergias alimentarias, cuya prevalencia es creciente y cuya evolución es difícil de prever. Por otro lado, el nuevo tipo de consideraciones que el consumidor se plantea sobre alimentos saludables de nuestra dieta (aceite de oliva) o sobre componentes alimentarios (isoflavonas) en relación con sus posibles beneficios para la salud, más allá de lo tradicionalmente considerado en nutrición y seguridad alimentaria.

En la actualidad la alergia alimentaria constituye un problema de salud pública y un motivo de intensa y persistente preocupación de muchos consumidores. Afecta a cerca del 2% de los adultos y al 5% de los niños, cuya calidad de vida viene limitada por la dificultad con la que a menudo se encuentran para poder elegir los alimentos adecuados, base principal de la prevención de unas consecuencias adversas para la salud que, en ocasiones, pueden resultar de extrema gravedad. Se revisan aquí las características generales de las alergias alimentarias y su repercusión actual en la sociedad española.

Es una realidad creciente que, el consumidor de hoy se preocupa por llevar a cabo una alimentación saludable. En general somos conscientes de los beneficios que en el contexto de una dieta equilibrada nos reportan los alimentos que componen la llamada dieta mediterránea, entre los que se encuentra el aceite de oliva, del que cabe destacar la elevada proporción de ácidos grasos monoinsaturados que contiene, junto a otros componentes y, en particular, su asociación con la prevención del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Finalmente, en este número se consideran las isoflavonas, cuya principal fuente alimentaria son las legumbres y, especialmente, la soja. Aquí, además de concluir que la evidencia disponible indica que el consumo habitual de isoflavonas en forma de alimentos derivados de la soja es seguro, el informe del comité científico analiza diversos estudios realizados en los últimos años en relación con el potencial efecto que tendrían las isoflavonas sobre la salud desde un punto de vista preventivo (menopausia, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad o cáncer), sin que puedan alcanzarse conclusiones precisas en cuanto a su eficacia.

Andreu Palou Oliver  
*Presidente del Comité Científico de la AESAN*



# Opinión del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) relativa a la propuesta de la Comisión Europea (CE) sobre Alegaciones Nutricionales de Ácidos Grasos Monoinsaturados (AGM) en alimentos y consideraciones sobre la misma aportadas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)

## Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M<sup>a</sup> Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaino Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano

## Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2006-004

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria de 22 de junio de 2006

## Grupo de Trabajo

Andreu Palou Oliver (Coordinador)

Manuela Juárez Iglesias

Susana Monereo Megías

Andrés Otero Carballeira

Francisco José García Muriana (consultor externo)

## Resumen

En el contexto de lo previsto en la propuesta de Reglamento sobre el uso de alegaciones nutricionales y de salud en el etiquetado, presentación y publicidad de los alimentos, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha emitido una Opinión científica sobre posibles alegaciones nutricionales relativas a ácidos grasos omega-3, grasa monoinsaturada, insaturada y poliinsaturada. Esta Opinión constituyó una primera respuesta a una cuestión que le fue planteada por la Comisión Europea en los siguientes términos: *"La Comisión Europea requiere a la EFSA que emita una Opinión sobre la substanciación científica de las alegaciones nutricionales relativas a ácidos grasos omega-3, grasa monoinsaturada, poliinsaturada e insaturada"*.

*En este contexto se plantea a la EFSA que revise los méritos científicos de las siguiente alegación propuesta y que asesore sobre su adición al Anexo de la Propuesta de Reglamento: "Alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados: solamente podrá alegarse que un alimento posee un alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados o cualquier declaración que tenga el mismo significado para el consumidor, si al menos un 45% de los ácidos grasos que contiene el producto es grasa monoinsaturada bajo la condición de que el contenido en grasa saturada no debe proporcionar más del 10% de la energía"*.

El criterio propuesto por la Comisión Europea para las alegaciones de ácidos grasos monoinsaturados (AGS<10%) resulta contradictorio con la recomendación expresada por el propio panel científico de la EFSA en su informe, del mismo modo que contradice lo avalado por diversas organizaciones nacionales e internacionales. El Panel Científico de la EFSA considera una anomalía el hecho de que, siendo el aceite de oliva una buena fuente de ácidos grasos monoinsaturados, no pueda ser incluido en el grupo de alimentos con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, al incumplir la condición adicional de que el contenido de ácidos grasos saturados en el producto debe ser inferior al 10% de la energía.

El Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición tras haber considerado los aspectos científicos de mayor interés relacionados con la cuestión concluye, entre otras cuestiones, que considera erróneo el criterio propuesto por la Comisión Europea para excluir al aceite de oliva de la posibilidad de ostentar la alegación "alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados" basado únicamente en que el contenido de ácidos grasos saturados debe ser inferior al 10% de su energía. Numerosas opiniones científicas independientes, incluida la de la EFSA demuestran los efectos beneficios que se han observado al incrementar la relación entre el contenido de ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos saturados, circunstancia que se da en el aceite de oliva (principal fuente de ácidos grasos monoinsaturados de la dieta mediterránea) producto de consumo recomendado a nivel internacional.

### Palabras clave

Ácidos grasos monoinsaturados (AGM), ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos poliinsaturados (AGP), ácidos grasos insaturados (AGI), alegaciones nutricionales, aceite de oliva, ácido oleico.

### **Opinion of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) relative to the proposal of the European Commission (EC) on nutrition claims regarding monounsaturated fatty acids (MUFA) in foods and considerations on the same proposal contributed by the European Food Safety Authority (EFSA).**

### Abstract

In the context of the Proposal of Regulation concerning the use of nutrition and health claims in the labelling, presentation and advertising of foods, the European Food Safety Authority (EFSA) has issued a Scientific Opinion on possible nutrition claims related to omega-3 fatty acids, monounsaturated fat, unsaturated fat and polyunsaturated fat. This Opinion is an initial response to a question raised by the European Commission in the following terms: *"The European Commission requests the EFSA to issue an opinion on the scientific substantiation of the nutrition claims relating to omega-3 fatty acids, monounsaturated fat, polyunsaturated fat and unsaturated fat."*

In this context the Authority is asked to review the scientific merits of the following proposed claims and advise on their addition to the Annex of the proposed Regulation: *High monounsaturated fat: A claim that a food is high in monounsaturated fat, and any claim likely to have the same meaning for the consumer, may only be made where at least 45% of the fatty acids present in the product derive from monounsaturated fat under the condition that saturated fat must not provide more than 10% of energy".*

The criteria proposed by the European Commission for monounsaturated fat claim (SFA<10%) is contradictory to the recommendation expressed by their own EFSA Scientific Panel in its report, in the same way that it contradicts what has been endorsed by several national and international organizations. The Scientific Panel of EFSA considers to be an anomaly the fact that, while olive oil is a good monounsaturated fatty acids source, it cannot qualify for the "high monounsaturated fat" claim,

when failing to fulfil the additional condition of which the saturated fatty acids content in the product must be less than 10% of the energy.

After considering scientific aspects of greatest interest related to the matter, the Scientific Committee of the AESAN concludes that the criteria proposed by the European Commission erroneously considers olive oil to be excluded from the possibility of showing the claim "high monounsaturated fat" based just on the condition that saturated fat must not provide more than 10% of energy. Numerous independent scientific opinions, including that of EFSA, demonstrate that beneficial effects have been observed when increasing the relationship between the content of monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids, a circumstance that occurs in olive oil (main monounsaturated fatty acids source of the Mediterranean diet), a product whose consumption is recommended at an international level.

### **Key Words**

Mono-unsaturated fatty acids (MUFA), saturated fatty acids (SFA), poly-unsaturated fatty acids (PUFA), unsaturated fatty acids (UFA), nutrition claims, olive oil, oleic acid.

## Antecedentes

En el contexto de lo previsto en la propuesta de Reglamento sobre el uso de alegaciones nutricionales y de salud en el etiquetado, presentación y publicidad de alimentos (EC, 2003), la EFSA, a través de su Panel Científico de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (Panel científico NDA) ha emitido una opinión sobre posibles alegaciones nutricionales relativas a ácidos grasos omega-3, grasa monoinsaturada, insaturada y poliinsaturada (EFSA, 2005). Esta opinión constituyó una primera respuesta de la EFSA a una cuestión sobre alegaciones nutricionales, que le fue planteada por la Comisión Europea (CE) en los siguientes términos: *"La CE requiere a la EFSA que emita una opinión sobre la substanciación científica de las alegaciones nutricionales relativas a ácidos grasos omega-3, grasa monoinsaturada, poliinsaturada e insaturada. En este contexto se plantea a la EFSA que revise los méritos científicos de las siguientes alegaciones propuestas y que asesore sobre su adición al Anexo de la Propuesta de Reglamento: "Alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados: solamente podrá alegarse que un alimento posee un alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados o cualquier declaración que tenga el mismo significado para el consumidor, si al menos un 45% de los ácidos grasos que contiene el producto es grasa monoinsaturada bajo la condición de que el contenido en grasa saturada no debe proporcionar más del 10% de la energía"*.

La pregunta planteada a la EFSA por la CE y la referida opinión del Panel Científico NDA se refieren también a las alegaciones sobre ácidos grasos omega-3, ya considerados por este Comité Científico (AESAN, 2005), y sobre grasa poli-insaturada, e insaturada, que no son objeto de consideración en la presente opinión del Comité Científico de la AESAN.

## Consideraciones sobre la propuesta del criterio de la CE para que un alimento pueda albergar alegaciones de ácidos grasos monoinsaturados (AGM)

El criterio propuesto por la CE para las alegaciones de AGM (AGS<10%) resulta contradictorio con la recomendación expresada por el propio panel científico de la EFSA en su informe (EFSA, 2005), del mismo modo que contradice lo avalado por diversas organizaciones nacionales e internacionales, (WHO, 2003) (D-A-CH, 2000) (NNR, 2004) (FNB, 2002).

Según el informe de la EFSA, una de las principales fuentes de AGM son los aceites vegetales, especialmente el aceite de oliva y el de colza. Los datos aportados por el informe TRANSFAIR (Hulshof et al., 1999) indican que el aceite de oliva es la principal fuente de AGM en los países del sur de Europa, constituyendo un 60% del aporte de AGM en España e Italia. En otros países de Europa, las principales fuentes de AGM serían las carnes y los productos cárnicos con unas contribuciones que varían entre el 30% en Holanda y el 43% en Alemania (Hulshof et al., 1999).

Cabe destacar que, en el análisis de la propuesta de la alegación que nos ocupa, el Panel Científico de la EFSA ya considera una anomalía el hecho de que, siendo el aceite de oliva una buena fuente de AGM, no pueda ser incluido en el grupo de alimentos con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, al incumplir la condición adicional de que el contenido de AGS en el producto debe ser inferior al 10% de la energía. Para llegar a esta conclusión (EFSA, 2005), el Panel Científico toma como ejemplo la base de datos sueca de composición de alimentos que establece un aporte de AGS para el aceite de oliva del 14% E (EFSA, 2005).

En el informe emitido por la EFSA se constata que los AGM, cuyo representante más importante en la dieta es el ácido oleico y cuya principal fuente natural es el aceite de oliva, pueden ser sintetizados en los humanos, por lo que los AGM no son considerados, formalmente, como nutrientes esenciales, si bien se destacan los efectos beneficiosos para la salud de los AGM (en particular, la sustitución de los ácidos grasos saturados (AGS) por cantidades similares de AGM) a la luz de numerosos estudios clínicos y epidemiológicos (EFSA, 2005).

Las recomendaciones que, sobre la ingesta en la población adulta, han establecido varias organizaciones nacionales e internacionales fijan la ingesta diaria de ácidos grasos como una proporción de la ingesta diaria total de energía (% E) con una ingesta diaria de AGS que debe ser igual o inferior al 10% de esa ingesta diaria total de energía (Hulshof et al., 1999) (D-A-CH, 2000) (NNR, 2004) (FNB, 2002) (ANC, 2001) (WHO, 2003). De ello se deriva la recomendación de que los niveles de ingesta diaria de AGM deben situarse entre el 9% y el 18% de la energía total, lo que corresponde a aproximadamente el 30-50 % de ácidos grasos para una dieta en la cual la grasa supone el 35 % de la energía (EFSA, 2005).

La FAO y la OMS en su informe sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas (WHO, 2003) recomienda un consumo de grasas que aporte entre un 15% y un 30% de la ingesta diaria total de energía indicando que el consumo de AGS debe ser igual o menor al 10% de esa ingesta diaria total. En este mismo sentido, la American Heart Association (Alice et al., 2006) recomienda, a través de su comité de nutrición, una dieta con unos niveles de ingesta similares a los indicados por la FAO.

El denominador común es, en todos los casos, la recomendación sobre los niveles de AGS, que debe ser igual o menor al 10% de la ingesta total de energía de la dieta y el Panel Científico de la EFSA hace referencia a esta recomendación en el informe (EFSA, 2005).

La discrepancia surge cuando la limitación se establece para el alto contenido en ácidos grasos saturados (AGS) en un determinado alimento sin considerar la aportación relativa que supone de AGM. En este punto, la propuesta de la Comisión no sigue la recomendación sobre los niveles de AGS respecto a la energía total de la dieta, sino que adopta como criterio descalificante el % de energía aportada por los AGS en el producto (que no debe ser superior al 10%). Es este criterio lo que provocaría (al considerar en el aceite de oliva un contenido de AGS del 14% E) la exclusión del aceite de oliva de esta clasificación.

Resulta así altamente contradictorio que la ingesta de una cantidad de un producto, por ejemplo 30 ml de aceite de oliva, pueda aportar el máximo diario recomendado de AGM sin aportar más del 2% de la ingesta diaria energética en forma de ácidos grasos saturados y que, paradójicamente, resulte excluido de la clasificación de alimentos que pueden alegar ser fuente de AGM.

La contradicción surge también porque el criterio que faculta la incorporación de la alegación hace referencia, por un lado a la proporción porcentual de AGM, AGP y AGI con respecto al peso de los alimentos, mientras que se reserva la expresión "% E" para los AGS (EFSA, 2005).

Basándose en datos epidemiológicos, se ha estimado que una reducción del 2% de la energía aportada por los AGS provoca una disminución del riesgo de padecer cardiopatías coronarias en un 25% (Mensink et al., 2003) (NDA, 2004). Estos datos se ven refrendados por los índices de mortalidad derivados de cardiopatías coronarias:



**Tabla 1. Índices de mortalidad asociados a cardiopatías coronarias en Europa**

País	Ingesta diaria de AGM <sup>1</sup>	Índice de mortalidad <sup>2</sup>
Suecia	13%	301.7
Holanda	13%	145
España	>18%	86.3

<sup>1</sup> Respecto a la ingesta diaria total de energía. Fuente: Suecia (Becker and Pearson, 2002), Holanda y España (Mensink et al. 1999).

<sup>2</sup> Datos por año y por cada 100.000 personas; datos de 1990, 1991 y 1992. Fuente: Statistisches Jahrbuch 1995.

Asimismo, el hecho de que los efectos beneficiosos para la salud se hayan demostrado para reducciones de la ingesta de AGS que se consiguen mediante su sustitución en cantidades similares por AGM, tal y como se reconoce en el informe de la EFSA, implica de hecho que estos efectos beneficiosos se logran con una relación AGM/AGS alta (Keys, 1986). La consecuencia lógica de ello es que las alegaciones nutricionales de AGM deberían tener en cuenta la relación AGM/AGS al menos en la misma medida que la consideración aislada de un límite de AGS del 10% E.

Teniendo en cuenta las condiciones calificadoras de la alegación para los alimentos con alto contenido en AGM, se puede establecer que la relación AGM/AGS (45/10) debiera ser al menos de 4,5. En el caso del aceite de oliva, basándose en diversos estudios, se establece una relación promedio AGM/AGS de 5,3 (Pinelli et al., 2002). A esta misma conclusión se puede llegar si se tienen en cuenta los datos de la base sueca de composición de alimentos citada en el informe (AGM/AGS = 75/14 = 5,3) (EFSA, 2005). Habría que tener en cuenta que de ese 14% de AGS, aproximadamente un 3,5% es ácido esteárico que en parte se puede metabolizar a oleico (UE, 2003) (CODEX, 2003).

De lo anteriormente expuesto, se puede deducir que puesto que uno de los criterios en los que la alegación basa la clasificación de los alimentos con alto contenido en AGM son los efectos beneficiosos derivados de un consumo elevado de AGM, lo que implica una relación AGM/AGS elevada, se debería considerar al aceite de oliva dentro de esta clasificación puesto que su relación AGM/AGS de 5,3 es muy superior a la que se puede deducir de los propios criterios establecidos en la propuesta de alegación (AGM/AGS = 4,5). No obstante, algunos aceites de oliva virgen procedentes de algunas variedades pueden tener una relación AGM/AGS inferior a 4,5, particularmente aquellos que tienen un contenido de ácidos grasos poliinsaturados más altos.

En este mismo sentido, la *Food and Drug Administration* (FDA, 2003), basándose en una serie de evidencias científicas, ha determinado que la ingesta diaria de AGM, en forma de aceite de oliva, que debería ser consumida sustituyendo a alimentos ricos en AGS, con la condición de que no se incremente la ingesta diaria de energía, debe ser aproximadamente de 17,5 g de AGM, que corresponde a unos 23 g de aceite de oliva.

## Conclusiones del Comité Científico

El Comité Científico de la AESAN al analizar la propuesta relativa a las alegaciones nutricionales de alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados propuesta por la CE y la opinión al respecto emitida por el Panel Científico NDA de la EFSA, concluye lo siguiente:

1 Se considera erróneo el criterio propuesto por la CE, que descalifica al aceite de oliva para ostentar alegaciones de AGM basado únicamente en el contenido de AGS en el producto que debe ser inferior al 10% ( $AGS < 10\%$ ) de su energía, ya que la recomendación general de lo beneficioso que resulta aumentar el consumo de AGM (en particular, mediante la ingesta de aceite de oliva) está apoyada por numerosas posiciones científicas independientes, incluida la de la EFSA y están substanciadas científicamente en base a estudios en los que los beneficios se han observado al incrementar la relación AGM/AGS.

El referido criterio, además de no estar substanciado científicamente, se sitúa en franca contradicción con la realidad de la composición del aceite de oliva, primera fuente de AGM en la dieta euro-mediterránea, y excluir al aceite de oliva de esta calificación sería además contradictorio con las recomendaciones nutricionales internacionales.

2 Puede considerarse como alternativa a la condición que excluye de poder ostentar alegaciones de AGM a un producto con un contenido en AGS superior al 10% E la relación AGM/AGS superior a 4,5.

3 En todo caso, el aceite de oliva debe considerarse incluido como fuente de ácidos grasos monoinsaturados.

## Referencias

- Alice, H., Lichtenstein, L., Appel, J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Harold, A., Franklin, B., Kris-Etherton, P., Willian, H., Howard, B., Karanja, N., Lefevre, M., Rudel, L., Sacks, F., Van Horn, P., Winston, M., and wylie-Rosett, J. (2006). Diet and Lifestyle Recommendations Overhaul 2006. To Scientific Statement From the American Hearth. Association Nutrition Committee. Circulation, jun 2006; doi: 10,1161/Circulationaha. 106.176158.
- ANC. (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3e édition, coordonnateur Ambroise Martin. CNERNA-CNRS, Paris, Technique & documentation.
- AESAN. (2005). Opinión del Comité Científico relativa la propuesta de alegaciones nutricionales de ácidos grasos omega-3 en alimentos efectuada por la comisión europea y a las consideraciones sobre la misma aportadas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (Número de referencia: AESA-2006-3).
- Becker, W., and Pearson, M. (2002). Dietary habits and nutrient intake in Sweden. National Food Administration, Uppsala.
- CODEX STAN 33-1981 (Rev. 2-2003). Norma para los aceites de oliva y aceites de orujo de oliva.
- D-A-CH. (2000). Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1st Edition, Umschau Braus Verlag, Frankfurt.
- EC. (2003). Proposal for a regulation of the European Parliament and the council on the nutrition and health claims made on foods. COM (2003) 424 final.
- EFSA. (2005). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to nutrition claims concerning omega-3 fatty acids, monounsaturated fat, polyunsaturated fat and unsaturated fat. The EFSA Journal, 253, pp: 1-29.
- FDA. (2003). Letter Responding to Health Claim Petition dated August 28, 2003: Monounsaturated Fatty Acids from

- Olive Oil and Coronary Heart Disease (Docket No 2003Q-0559). Disponible en: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/qhcolive.html>
- FNB. (2002). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309085373/html>.
- Hulshof, K., van Erp-Baart, M., Anttolainen, M., Becker, W., Church, S., Couet C, Hermann-Kunz, E., Kesteloot, H., Leth, T., Martins, I., Moreiras, O., Moschandreas, J., Pizzoferrato, Rimestad, AH., Thorgeirsdottir, H., van Amelsvoort, JMM., Aro, A., Kafatos, AG., Lanzmann-Petithory, D. y van Poppel, G. (1999). Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR study. *European Journal of Clinical Nutrition*, vol 53, pp:143 - 157.
- Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M., et al., (1986). The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *American Journal of Epidemiology*, vol 124, pp: 903 – 915.
- Mensink, R., Zock, P., Kester, A. y Katan, M. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 77. pp: 1146 - 1155.
- NDA. (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the presence of trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids. *The EFSA Journal*, 81, pp: 1-49. Disponible en: [http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda\\_opinions/catindex\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html).
- Nutritional recommendations for the French population. *Sciences des Aliments* 21, no. 4.
- Pinelli, P., Galard, C., Mulinacci, F., Vincieri, A. y Cimato, A. (2002). Minor polar compound and fatty acid analyses in monocultivar virgin olive oils from Tuscany. *Food Chemistry*, vol 80, pp: 331–336.
- UE. (2003). Reglamento (CE) nº 1989/2003 de la comisión de 6 de noviembre de 2003 que modifica el Reglamento (CEE) nº 2569/91, relativo a las características de los aceites de oliva y de los aceites de orujo de oliva y sobre sus métodos de análisis. DO L 295 de 13 de noviembre de 2003. pp: 57-77.
- WHO. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the WHO/FAO Joint Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916, Geneva. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_916.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf).

# Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Alergias Alimentarias

## Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M<sup>a</sup> Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano

## Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2007-001

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria de 27 de febrero de 2007

## Grupo de Trabajo

Manuel Martín Esteban (Coordinador)  
Arturo Anadón Navarro  
Elia Teso Canales (AESAN)

19

revista del comité científico n.º 5

## Resumen

Las alergias alimentarias son reacciones adversas de patogenia inmunitaria comprobada, que tienen lugar como consecuencia de la ingestión, contacto o inhalación de alimentos.

Estas reacciones se desencadenan frente a proteínas o glicoproteínas denominadas alérgenos alimentarios que pueden formar parte del propio alimento o estar vehiculados por el mismo.

Han sido identificados numerosos alimentos causantes de alergias alimentarias. Sin embargo, los datos epidemiológicos muestran que existen grupos de alimentos implicados con mayor frecuencia.

Mientras que los alimentos en cuestión son perfectamente saludables para la mayoría de la población, en los individuos afectados, incluso pequeñas cantidades, pueden provocar diversas reacciones de distinta gravedad.

## Palabras clave

Alergia, reacción adversa, intolerancia alimentaria, alérgeno, epítipo, IgE, reacción cruzada.

## Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency For Food Safety and Nutrition on Food Allergies.

## Abstract

Food allergies are adverse reactions of verified immunologic pathogenesis that take place as a result of the ingestion, contact or inhalation of foods.

These reactions are triggered by proteins or glycoproteins denominated food allergens that can be part of the food itself or be vehiculated by the food.

Numerous foods have been identified as a cause of food allergies. Nevertheless, epidemiologic data show that certain groups are involved more frequently than others.

Whereas the foods at issue are perfectly healthy for most of the population, in affected individuals even small amounts can cause diverse reactions of different severity.

### **Key Words**

Allergy, adverse reaction, food intolerance, allergen, epitope, IgE, cross reaction.

# Índice

Introducción	23
1. Definición y límites de la alergia alimentaria	23
2. Clasificación	23
3. Otras reacciones adversas a alimentos	26
4. Prevalencia de la alergia alimentaria	26
Alergenos alimentarios	24
1. Principales alimentos responsables de alergias alimentarias	27
1.1. Alergenos de origen animal	27
Leche de vaca	27
Huevo	28
Pescado	29
Crustáceos y moluscos	29
1.2. Alergenos de origen vegetal	29
Legumbres	29
Cereales	31
Gluten	32
Frutas y hortalizas	32
Frutos secos (“frutos con cáscara”)	32
Sésamo	33
Mostaza	34
2. Alergenos vehiculados por alimentos	34
2.1. Látex	34
2.2. Anisakis	35
2.3. Ácaros ( <i>dermatophagoides</i> )	36
2.4. Residuos	36
3. Alergenos de alimentos modificados genéticamente	36
4. Reactividad cruzada entre alergenos	37
Aditivos alimentarios	39
1. Regulación del uso de aditivos	39
2. Patología por aditivos	39
Tartracina y otros colorantes	40
Sulfitos	40
Glutamatos	42

Riesgo alimentario: factores favorecedores de la sensibilización en la alergia alimentaria mediada por IgE	42
Clínica de la alergia alimentaria de tipo inmediato, mediada por IgE	43
Diagnóstico de la alergia alimentaria	46
Alergia alimentaria no mediada por IgE	50
1. Enterocolitis y enteropatías por alimentos	50
2. Enfermedad celíaca	51
3. Gastroenteropatías eosinofílicas	53
4. Otras situaciones de adscripción dudosa: cólico del lactante	54
La dieta de eliminación en el tratamiento de la alergia alimentaria	54
1. Planteamiento de una dieta terapéutica de eliminación	55
2. Problemas de la dieta de eliminación	56
3. Dieta de sustitución en alergia alimentaria	59
Evolución de la alergia alimentaria	60
Prevención de la alergia alimentaria	61
1. Prevención primaria: acciones encaminadas a la disminución de su prevalencia	61
2. Prevención secundaria de la alergia alimentaria	63
Posibilidades futuras	64
1. Avances en el diagnóstico	64
2. Avances en terapéutica: terapias inmunomoduladoras	65
Documentación básica	66
Referencias	67
Anexo. Legislación relacionada	76

## Introducción

En la actualidad la alergia alimentaria constituye un problema de salud pública y un motivo de preocupación de los consumidores. Esto es debido, en primer lugar, al modo en el que afecta a la calidad de vida de los individuos que la padecen, ya que, con frecuencia, encuentran dificultad en la elección de alimentos adecuados para su alimentación. Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, los síntomas pueden resultar de gravedad, llegando incluso a ocasionar la muerte.

En segundo lugar, la importancia de las alergias alimentarias se debe al aumento de la prevalencia que se viene observando en los últimos años. A pesar de la ausencia de datos concretos que permitan calcular la prevalencia de forma precisa, debido, entre otros factores, a la falta de uniformidad de los métodos diagnósticos y a la confusión respecto a otras reacciones adversas a los alimentos, se estima que entre un 1 y un 3% de los adultos y entre un 4 y un 6% de los niños, presentan alergia alimentaria (CODEX, 2006).

El presente informe revisa las características generales de las alergias alimentarias y su repercusión actual en la sociedad, basándose en una revisión bibliográfica de la literatura publicada al respecto, y analizada en la reunión del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición celebrada el 27 de febrero de 2007.

### 1. Definición y límites de la alergia alimentaria

Se conoce como alergia alimentaria al conjunto de reacciones adversas a alimentos, debidas a su ingestión, contacto o inhalación, de patogenia inmunitaria comprobada. Sólo se produce en algunos individuos, puede ocurrir después de la toma de muy pequeñas cantidades del alimento y no se relaciona con ningún efecto fisiológico o fisiopatológico propios del mismo. El término "alergia alimentaria" se ha utilizado abusivamente, aplicándola de forma incorrecta a cualquier reacción adversa a un alimento o aditivo alimentario.

### 2. Clasificación

Dentro de la alergia alimentaria se incluyen tanto las reacciones de patogenia inmunitaria mediadas por IgE (hipersensibilidad o alergia de tipo inmediato), como las producidas por cualquier otro mecanismo inmunitario conocido (reacciones no mediadas por IgE). Es característica de las primeras la presencia de títulos altos de anticuerpos de la clase IgE frente al alimento. En las segundas puede encontrarse aumento de anticuerpos específicos pertenecientes a otras clases de inmunoglobulinas, complejos inmunes y, más probablemente, respuestas de inmunidad mediada por células. También es posible la existencia de una participación mixta, es decir, reacciones parcialmente mediadas por IgE y por células, en grado variable. En cualquier caso, además de la evidencia de relación de dependencia entre la ingestión de un alimento y la aparición de síntomas, es necesario que estos parámetros inmunitarios alterados estén directamente involucrados en la fisiopatología responsable de los síntomas. Algunas enteropatías, como la enfermedad celíaca y otras enteropatías y enterocolitis por proteínas alimentarias (leche de vaca, arroz, pollo, soja, etc.), pueden estar incluidas dentro del concepto de alergia alimentaria, ya que en ellas está demostrada o es muy probable la existencia de un mecanismo inmunitario subyacente.



### 3. Otras reacciones adversas a alimentos

Las reacciones alérgicas a alimentos deben distinguirse de las reacciones de intolerancia alimentaria y de las reacciones tóxicas por alimentos.

La intolerancia alimentaria es una forma de reacción adversa a un alimento o aditivo alimentario en cuya patogenia no existe o no se ha demostrado, a diferencia de la alergia alimentaria, un mecanismo de base inmunológica. Ambos términos, intolerancia alimentaria y alergia alimentaria, se han utilizado y, a veces, se siguen utilizando de forma indiscriminada e, incluso, con un significado similar, lo que ha favorecido la aparición de confusión a la hora de analizar los aspectos patogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de estos procesos. Todo ello a pesar de que hace más de 20 años en que, por primera vez, se definieron con una base patogénica, los conceptos utilizados para describir las reacciones adversas a los alimentos (AAAI, 1984), cuyo empleo ha permitido una mejor comunicación en la literatura científica, respecto a las diversas reacciones a los componentes de los alimentos.

Las reacciones de intolerancia alimentaria pueden producirse por los siguientes mecanismos:

–Intolerancia alimentaria enzimática o metabólica, en relación con defectos de enzimas involucradas en el metabolismo del alimento (Tabla 1).

**Tabla 1. Principales intolerancias alimentarias por defecto enzimático**

Situación	Deficiencia enzimática
Déficit de disacaridasas	Lactasa, sacarasa
Galactosemia	Gal-1-P uridil transferasa Uridin difosfato-epimerasa
Fenilcetonuria	Fenilalanin-hidroxilasa
Intolerancia al alcohol	Aldehido-dehidrogenasa
Favismo	Glucosa-6-P-dehidrogenasa

–Intolerancia alimentaria farmacológica, debida a la acción farmacológica de compuestos químicos presentes de forma natural o añadida en el alimento, como la cafeína, teína, teobromina que pueden ocasionar alteraciones del ritmo cardiaco, temblor o migraña a determinados individuos, incluso cuando se ingieren en dosis moderadas (Tabla 2).

**Tabla 2. Agentes endógenos responsables de la acción farmacológica de los alimentos**

Aminas vasoactivas	
Diaminas	Histamina
Monoaminas	Tiramina Feniletilamina Serotonina Dopamina
Metilxantinas	Cafeína Teobromina Teofilina
Otros	Capsaicina Etanol Miristina

Finalmente, existe la llamada intolerancia alimentaria indeterminada, para denominar a cualquier reacción de intolerancia cuyo mecanismo de producción no esté aclarado. En estas últimas se incluye la mayor parte de las reacciones adversas a aditivos alimentarios.

Las reacciones tóxicas ocasionadas por alimentos (intoxicaciones alimentarias) comprenden aquellas enfermedades vehiculadas por alimentos y producidas por los agentes químicos o biológicos contenidos en los mismos. Su principal característica es que cualquier persona puede ser susceptible a sufrir intoxicación por estos productos, si bien la inmensa mayoría de ellos no son peligrosos, debido a que la cantidad que puede ingerirse en una dieta normal es insuficiente para causar daño alguno. En la tabla 3 se hace una clasificación de los agentes susceptibles de producir una intoxicación alimentaria. Algunos de ellos, como los aditivos o la histamina pueden actuar por mecanismos diversos.

<b>Tabla 3. Reacciones tóxicas por alimentos</b>	
<b>Por agentes químicos añadidos</b>	
Productos químicos agrícolas	Insecticidas, herbicidas, fungicidas, fertilizantes
Productos químicos de envases	Plomo, estaño, cobre, cinc
Productos químicos industriales	Policloruros y polibromuros de bifenilo, mercurio
<b>Por agentes contaminantes naturales</b>	
Microorganismos	<i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Sigella</i>
Toxinas	<i>Clostridium botulinum</i> (botulismo) Estafilococo dorado (intox. estafilocócica) Neurotoxina de dinoflagelados (ciguatera) Micotoxinas (ergotismo, aflatoxinas)
<b>Por agentes tóxicos naturales preexistentes</b>	
Peligrosos a cualquier dosis	Animales venenosos Plantas venenosas Hongos venenosos
Peligrosos si se ingieren en grandes cantidades	Glucósidos cianógenos (prunoideos) Latirógenos (almortas) Bociógenos (berros, nabos) Atropina (estramonio) Solanina (patata y tomate verdes)
<b>Por agentes tóxicos naturales generados</b>	
	Intoxicación histamínica (escombroidosis)

Las reacciones de intolerancia y las reacciones tóxicas se caracterizan por ser dosis-dependientes, es decir, las manifestaciones clínicas que producen son tanto más intensas cuanto mayor sea la cantidad de alimento o aditivo alimentario ingerido. Esta relación dosis-respuesta puede no existir en las reacciones alérgicas, de tal forma que, en algunas de ellas, dosis muy pequeñas pueden dar lugar a una respuesta clínica exagerada. Otra característica peculiar de las reacciones tóxicas es que pueden ocurrir en cualquier individuo, siempre que ingiera el alimento en cantidad suficiente. En cambio, tanto en las reacciones alérgicas como en las de intolerancia, la aparición de manifestaciones clínicas ante la ingestión de un producto determinado, a una dosis determinada, está únicamente en relación con

las características del individuo, de tal forma que esa misma dosis es perfectamente tolerada por cualquier otro individuo, por lo demás sano (Tabla 4).

**Tabla 4. Diferencias y similitudes entre reacciones alérgicas, reacciones de intolerancia y reacciones tóxicas a alimentos**

	Reacción alérgica	Relación de intolerancia	Reacción tóxica
Dependencia de factores del individuo	(+)	(+)	(-)
Dependencia de factores del alimento	(-)	(-)	(+)
Patogenia	Inmunológica	Diversa, no inmunológica	
Ejemplos	Urticaria	Intol. lactosa	Escombroidosis
	Anafilaxia	Favismo	Latirismo
	Enteropatías	Galactosemia	Botulismo
	Colitis	Fenilcetonuria	Síndrome aceite tóxico

A pesar de estas diferencias, a veces las reacciones tóxicas, las de intolerancia o las alérgicas pueden dar lugar a cuadros clínicos muy parecidos. Esta situación puede ocurrir cuando el agente responsable, además de tener una acción farmacológica general, actúa sobre un individuo que, por unas características determinadas, tiene un umbral de respuesta disminuido. También es posible que el agente responsable, p.e., histamina, sea, asimismo, un mediador de las reacciones anafilácticas, lo que puede dar lugar a cuadros clínicos similares a éstas ("reacciones anafilactoides", "pseudoalergia alimentaria").

#### 4. Prevalencia de la alergia alimentaria

En contraste con la idea arraigada entre los profanos e, incluso, entre algunos médicos, es probable que la alergia alimentaria constituya sólo una parte cuantitativamente muy pequeña del conjunto de las reacciones adversas a alimentos. Los datos de prevalencia de alergia alimentaria en la población son muy limitados, tanto en niños como en adultos, debido a la disparidad conceptual y a los diferentes criterios diagnósticos utilizados. Cuando se utiliza un método de provocación controlada para valorar una posible reacción adversa a un alimento, no más de un tercio de los niños supuestamente alérgicos responden positivamente (Bock, 1987) y muchos menos en la población adulta (Jansen et al., 1994) (Young y Stoneham, 1994). También, dentro de la población infantil, parece que su incidencia es mayor en el niño pequeño.

### Alergenos alimentarios

Todos los alimentos pueden ser potencialmente sensibilizantes. Su prevalencia está en relación, entre otros factores, con los hábitos de alimentación de la población estudiada. Sin embargo, cuando se excluyen las sensibilizaciones sin relevancia clínica, la mayor parte de los pacientes reaccionan sólo a unos pocos alimentos. También su prevalencia puede variar con la edad, en relación con factores asociados a la exposición a los alergenios y, fundamentalmente, a procesos de maduración inmunológica

y fisiológica. Aproximadamente, la mitad de los casos de alergias alimentarias durante la infancia se asocian a alérgenos de origen animal. En nuestro medio, en el niño pequeño, el huevo (proteínas de la clara) es el alérgeno alimentario más frecuente, seguido de la leche de vaca y de los pescados (Crespo et al., 1995).

Después de esa edad predominan las sensibilizaciones a vegetales, como frutos secos, frutas frescas, leguminosas y hortalizas; es frecuente encontrar en estos pacientes una sensibilización a pólenes (Kanny et al., 2001).

Los alérgenos alimentarios son proteínas o glicoproteínas hidrosolubles con un tamaño comprendido entre 10 y 70 kDa. La mayoría son estables al calor, a los ácidos y a las proteasas. En los alimentos suele haber uno o varios alérgenos principales, mayoritarios o mayores y otros alérgenos secundarios o menores, considerados así según que sean, respectivamente, alérgenos a los cuales responde inmunitariamente la mayoría de los pacientes sensibilizados al alimento en cuestión o alérgenos a los que sólo responden algunos pocos individuos. Unos son característicos del alimento particular, otros pueden ser compartidos con especies de la misma o próxima familia (p.e., pescados, leguminosas) y otros también pueden estar presentes incluso en familias alejadas filogénicamente. Estos últimos suelen corresponder a proteínas con una función similar (profilinas, tropomiosinas, seroalbúminas, etc.). Algunos se encuentran muy difundidos, conociéndose como "panalérgenos". Estos panalérgenos pueden estar implicados en las polisensibilizaciones que se detectan en muchos pacientes, tanto a alimentos solamente, como a alimentos y a neumoalérgenos.

## 1. Principales alimentos responsables de alergias alimentarias

Un estudio amplio y detallado de los principales alérgenos alimentarios, junto con sus implicaciones clínicas, aparece recogido en el documento elaborado por el Panel Científico sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2004), al cual remitimos al lector interesado. En este documento sólo se revisarán los aspectos relacionados con los alérgenos alimentarios más frecuentes en España.

### 1.1 Alérgenos de origen animal

#### Leche de vaca

Aunque se ha demostrado que la leche de varios mamíferos causa reacciones alérgicas, la más frecuente y mejor estudiada es la leche de vaca. En la especie humana, la leche de vaca, o una fórmula derivada, suele ser el primer alimento no homólogo que el individuo recibe en cantidades importantes. Esto quiere decir que también es el primer antígeno alimentario con que el ser humano entra en contacto de forma conocida. Por ello, no es de extrañar que, en la primera infancia, sea el alimento que produce mayor número de reacciones adversas. En España, los datos de incidencia de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca (PLV) en el lactante oscila entre el 0,4 y el 1,9 por 100 (Sanz et al., 2001) (García Ara et al., 2003).

Los principales componentes alérgicos se encuentran en las proteínas séricas de la leche de vaca (particularmente, beta-lactoglobulina, alfa-lactalbúmina y, en menor grado, seroalbúmina bovina) y en las caseínas (alfa, beta y kappa). Mediante provocación con proteínas purificadas de leche de vaca,

se ha observado que la beta-lactoglobulina es la proteína que induce con mayor frecuencia respuestas clínicas. Igualmente, se ha visto que su secuencia peptídica guarda gran homología con la de oveja y la de cabra. La alfa-lactalbúmina, con un peso molecular de 14 kDa presenta una similitud del 43% en su secuencia con lisozima. La seroalbúmina bovina es una proteína heterogénea con un peso molecular de 66,5 kDa y representa el 1% del contenido proteico de la leche de vaca.

## Huevo

El huevo es un alimento ampliamente consumido en todo el mundo y la primera causa de reacciones alérgicas en la infancia (Crespo et al., 1995). La clara esta compuesta por un 90% de agua y un 10% de proteína, mientras que la yema contiene un 50% de agua, 35% de lípidos y un 16% de proteína. La clara parece ser más alérgica que la yema.

El principal alérgeno del huevo, presente en la clara, es el ovomucoide (Gal d 1) (Bernhisel-Broadbent et al., 1994). Es un inhibidor de tripsina y representa el 10% del contenido proteico de la clara. La principal característica del ovomucoide es su extrema resistencia a la degradación por proteasas y la termoestabilidad, por lo que resulta alérgico en cantidades mínimas.

La ovoalbúmina, Gal d 2, es la proteína más abundante en la clara de huevo. Es una fosfoglicoproteína monomérica susceptible a la degradación por varias enzimas y su actividad alérgica se destruye por hidrólisis con pepsina. Otra proteína alérgica de la clara de huevo es la conalbúmina u ovotransferrina (Gal d 3) que presenta homología con otras proteínas fijadoras de hierro, como la transferrina sérica y es más termolábil que las anteriores. Otro alérgeno de la clara del huevo es la lisozima (Gal d 4), proteína de 14,3 KDa, formada por una única cadena polipeptídica unida por cuatro puentes disulfuro.

También la yema de huevo puede tener un importante papel alérgico, desde que se demostró la implicación de las livetinas de la yema en el llamado síndrome "plumas-huevo" (Mandallaz et al., 1988), basado en la observación clínica de pacientes que comienzan con alergia respiratoria con sensibilización a plumas y posteriormente desarrollan alergia a huevo (en adultos), con algunas características especiales como su comienzo a una edad más tardía, presencia de asma debido a sensibilización a plumas y un perfil de reconocimiento de los alérgenos de huevo diferente. En los niños con este cuadro clínico, la sensibilización a plumas suele ocurrir a partir de su sensibilización a huevo (Añibarro et al., 1997). Estos pacientes presentan anticuerpos IgE frente a una proteína de la yema de 65-70 kDa, la alfa-livetina, identificada como la seroalbúmina de pollo y responsable de la reactividad cruzada.

Además, los componentes del huevo se emplean con distintos fines industriales como, por ejemplo, la lisozima en productos bactericidas en la industria alimentaria o en medicamentos y la lecitina como emulsionante, prácticas que pueden implicar riesgos para los pacientes alérgicos. También en la elaboración de vacunas como triple vírica, antigripal o para la fiebre amarilla. La posibilidad de una reacción adversa a estas vacunas en pacientes sensibilizados a huevo es muy remota y sólo en casos de antecedentes de anafilaxia deben tomarse precauciones. En este sentido se ha pronunciado con claridad la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP, 2007).

## Pescado

La alergia a pescado es relativamente frecuente en países donde su consumo es elevado, como Japón, países escandinavos o España. No obstante, esta distribución tiende a modificarse debido a la incorporación al mercado de nuevos productos alimentarios derivados del pescado, como el surimi, o por el empleo de aceite de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados, dados sus efectos beneficiosos para el sistema cardiovascular. Según su contenido en grasa, inferior o superior al 4%, suele distinguirse entre “pescado blanco” y “pescado azul”, respectivamente, con independencia de la especie a que pertenezca.

Las especies de pescados involucradas con mayor frecuencia en las reacciones alérgicas son los gadiformes (bacalao, merluza) y los peces planos (lenguado, gallo); menos el salmón, los clupeiformes (sardina, boquerón) y el atún (Pascual et al., 1992).

El primer alérgeno purificado y bien caracterizado de los pescados fue el Gad c 1 (designado previamente como Alérgeno M), que se encuentra en el bacalao (*Gadus callarias*) (Aas, 1966). Este alérgeno pertenece a un grupo de proteínas del músculo conocidas como parvalbúminas, que controlan el flujo de calcio a través de la membrana celular y sólo se encuentran en el músculo de anfibios y pescado. Gad c 1 es muy termoestable y resistente a la proteólisis. Su alergenicidad se reduce considerablemente en los pescados enlatados. La similitud estructural de las parvalbúminas de los diferentes pescados hace que en los pacientes sensibilizados se presenten con gran frecuencia reacciones cruzadas (Pascual et al., 1992). Sin embargo, las diferencias existentes hacen que su importancia no sea igual en todas las especies de pescado. Un tercio de los pacientes alérgicos a pescado, toleran túnidos como el bonito del norte (*Thunnus alalunga*).

## Crustáceos y moluscos

Los crustáceos han sido reconocidos como una causa común de reacciones de hipersensibilidad por alimentos. Los crustáceos pertenecen, al igual que los insectos y los arácnidos, al orden de los artrópodos. Sus alérgenos son muy termoestables. En los últimos años se ha descrito la existencia de reactividad cruzada entre diferentes especies de crustáceos y en menor grado, aunque también relevante, con otros alérgenos presentes en insectos y ácaros (*Dermatophagoides spp.*).

Los moluscos pueden ser gasterópodos como los caracoles, bivalvos como almejas, mejillones, ostras y cefalópodos como pulpo y calamar. Se han descrito alérgenos específicos de ostra y mejillón. El alérgeno mayor parece ser también tropomiosina y en muchas ocasiones se asocia con sensibilización a crustáceos (Leung et al., 1996).

## 1.2 Alérgenos de origen vegetal

### Legumbres

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas del orden botánico de las Fabales que comprende tres familias: *Mimosaceae*, *Papilionaceae* y *Cesalpiniaceae*. Las principales especies responsables de reacciones alérgicas (lenteja, garbanzo, guisante, cacahuete, soja, altramuza) pertenecen a la familia *Papilionaceae*, conocidas habitualmente como legumbres.

Las legumbres son una fuente barata de proteínas que se cultivan prácticamente en todo el mundo y son base de alimentación en muchos países en vías de desarrollo. Las legumbres se encuentran

entre los alérgenos alimentarios que con mayor frecuencia causan alergia inmediata en el niño (Pereira et al., 2002).

En el área mediterránea y Oriente Medio se consumen principalmente lenteja y garbanzo. Su introducción en la alimentación es común a partir del año o año y medio de vida. En cambio, en países anglosajones y en el sureste asiático se consumen de preferencia cacahuete y soja, respectivamente. En países del área mediterránea la introducción de frutos secos, entre ellos el cacahuete, no se realiza antes de los 2 o 3 años de vida, si bien en los últimos tiempos la utilización del cacahuete, soja y altramuza como aditivos hace que se consuman más precozmente y, además, de forma oculta, lo que podría estar contribuyendo a aumentar la incidencia de la alergia a legumbres.

El **cacahuete** (*Arachis hypogaea*) es responsable de muchas reacciones alérgicas graves, cuya frecuencia no sólo se ha visto incrementada en los últimos años, sino que también su aparición se hace más precoz, en parte debido al aumento de su consumo, ya que posee proteínas muy versátiles de fácil digestión y presentaciones diversas; en aperitivo, frescos, asados, en mantequilla o en forma de aceite. Asimismo, es muy utilizado en la industria alimentaria como aditivo, lo que supone un riesgo para los pacientes alérgicos ya que pequeñas dosis son capaces de inducir manifestaciones clínicas graves.

El cacahuete es el principal alérgeno alimentario en EE.UU. y primera causa de anafilaxia. Se estima que la alergia en la población general de EE.UU. puede estar alrededor del 1%. Según algunos autores sería el principal alérgeno alimentario en niños mayores de tres años (Bock y Atkins, 1989) pero también se encuentra sensibilización a edades más tempranas. En Europa, más concretamente en países anglosajones, su importancia alérgica está aumentando en los últimos años por la similitud del patrón alimentario con EE.UU., debido tanto a los cambios en los hábitos dietéticos (aumento del consumo de comida rápida, inmigración y sus diferentes costumbres dietéticas), como a su papel como alérgeno oculto. Se ha visto que el tueste aumenta su alergenicidad, posiblemente debido a modificaciones de la estructura molecular o de la función enzimática (Beyer et al., 2001).

En el cacahuete se han identificado varios alérgenos principales en pacientes sensibilizados. El alérgeno Ara h 1 es una glicoproteína de 63,5 kDa que tiene gran homología con las vicilinas (proteínas de almacenaje presentes en las semillas de muchas plantas). La identificación de esta familia de proteínas puede explicar parcialmente la amplia reactividad cruzada inmunológica existente entre el cacahuete y las distintas leguminosas.

La **soja** (*Glycine max*) es la base del tofu, la pasta de soja y la leche de soja, también se consume fresca. Es causa frecuente de reacciones adversas, posiblemente favorecido por su amplia utilización en Occidente como aditivo y como complemento alimentario, para enriquecer el contenido proteico de otros alimentos. La soja puede encontrarse en pan, pasteles, helados, cereales de desayuno, sopas de sobre, atún enlatado, perritos calientes, salsas, comida china, etc. También, su empleo en fórmulas dietéticas se ha considerado como posible causa de sensibilización en lactantes, a veces con presencia de IgE específica para soja, pero, generalmente, sin clínica por soja demostrable (Cordle, 2004) (Martín Esteban, 2006).

Entre los diversos alérgenos identificados en la soja, las fracciones con peso molecular 13-14 kDa y 22-25 kDa, son las más potentes en tres grupos distintos de extracto: soja entera, polvo y cáscara, y han demostrado su capacidad alérgica, tanto por vía inhalatoria como por vía digestiva (González et al., 1995).

La **lenteja** (*Lens sculenta*) es la legumbre más consumida en España. En nuestro país, con una dieta tradicionalmente mediterránea, las lentejas son las legumbres que con más frecuencia causan hipersensibilidad mediada por IgE, seguidas, en segundo lugar, del garbanzo. Constituyen la cuarta o quinta causa de alergia alimentaria en la población pediátrica. Más de la mitad de los casos comienzan entre el primero y tercer año de vida, predominantemente en el segundo año (Pereira et al., 2002).

En la lenteja se han descrito una banda proteica entre 12 y 16 kDa, que sería una subunidad gamma-vicilina denominada Len c 1, y otra de un peso aproximado a 66 kDa, Len c 2, correspondiente a una proteína biotinilada de la semilla. Se ha identificado a Len c 1 como un alergeno mayor y a Len c 2 como un alergeno menor de la lenteja (López-Torrejón et al., 2003). Len c 1 muestra un 45 % de similitud con Ara h 1, alergeno mayor del cacahuete.

**Otras legumbres:** el **garbanzo** (*Cicer arietinum*) es, igualmente, causa importante de reacciones alérgicas en Oriente y en nuestro medio, debido a su alto consumo. La **judía o alubia** (*Phaseolus vulgaris*) es originaria de América Central y del Sur. Existen muchas especies comestibles y pueden ser divididas de forma general en dos tipos diferentes: las que se comen con vaina cuyas semillas no se han desarrollado (judías verdes) y aquellas de las que solamente se comen sus semillas (alubias, frijoles, judía pinta). El **altramuz** (*Lupinus sativus*) se utiliza como enriquecedor proteico en bollería y otros alimentos por su alto contenido en sustancias nitrogenadas, grasas y sales minerales. Se ha identificado como alergeno oculto responsable de reacciones anafilácticas (Rojas-Hijazo et al., 2006).

El **guisante** (*Pisum sativum*) es una leguminosa herbácea procedente de Asia. Es rico en prótidos, lípidos, lisina, vitaminas A, B y E, fósforo y calcio. En niños su ingestión no es habitual antes de los 2 o 3 años de vida. Se han comunicado escasas reacciones alérgicas a esta leguminosa.

## Cereales

Los principales alergenios descritos en harina de trigo, cebada y centeno son hidrosolubles (albúminas y globulinas) y se encuentran relacionados con síntomas derivados de exposición inhalatoria y no con la ingestión (Houba et al., 1998).

El alergeno mayor en el asma del panadero corresponde a un grupo de inhibidores de la alfa-amilasa. Se ha identificado un alergeno de 15 kDa en harina de trigo y otro de 14,5 kDa en harina de cebada, inhibidores de tripsina/alfa-amilasa. También se han aislado proteínas de 25 kDa homodiméricas de centeno y cebada. La alergia por ingestión al trigo y otros cereales es rara en nuestro medio (Crespo et al., 1995a).

En relación con la ingestión, se ha identificado una proteína alérgica de 50 kDa, frecuentemente implicada en la sensibilización a harina de trigo en niños con dermatitis atópica y más recientemente se ha demostrado que el inhibidor de alfa-amilasa de trigo es un alergeno relevante en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad con la ingestión de proteínas de trigo (Palosou, 2003).

Los alergenios mayores del arroz (*Oryza sativa*) se han identificado como albúminas de 14-16 kDa de peso molecular, pertenecientes a la familia de los inhibidores de tripsina/alfa-amilasa (Alvarez et al., 1995). También se ha identificado una proteína de transferencia lipídica como un alergeno mayor del maíz en individuos con signos clínicos tras su ingestión (Pastorello, 2000).



## Gluten

Se entiende por "gluten" una fracción de las proteínas procedentes de trigo, centeno, cebada, y avena, o sus variedades cruzadas y respectivos derivados y que es insoluble en agua y en ClNa 0,5 M. Las prolaminas forman la fracción de gluten que puede extraerse con un 40–70 por ciento de etanol. La prolamina del trigo es la gliadina, la del centeno la secalina, la de la cebada la hordeína y la de la avena la avenina. En la actualidad la avena parece desligarse de los tres cereales referidos antes y posiblemente no sea inductora de enfermedad al igual que otros cereales (arroz, maíz), aunque este fenómeno posiblemente esté correlacionado con la menor cantidad de prolamina que la avena contiene en proporción a los otros cereales mencionados. Según sus secuencias de aminoácidos, las gliadinas se subdividen en alfa, gamma y omega-gliadinas y son ricas en prolina y glutamina. Estas prolaminas son nocivas para determinados individuos y su ingesta desencadena en ellos la enfermedad celíaca o celiaquía. Suele decirse que estos pacientes presentan "sensibilidad al gluten". El contenido en prolamina del gluten se suele cifrar en un 50 por ciento (Codex, 2006).

## Frutas y hortalizas

En el área mediterránea las frutas son una causa frecuente de alergia a alimentos, particularmente del síndrome de alergia oral. Sólo se han identificado en estudios clínicos unas pocas especies como causa de alergia mediada por IgE. Las familias *Rosaceae* (manzana, pera, melocotón, albarcoque, ciruela, cereza) y *Cucurbitaceae* (melón, sandía, pepino, calabaza, calabacín) han recibido especial atención en estudios clínicos, así como el plátano (familia *Musaceae*) y el kiwi (familia *Actinidiaceae*). De otras familias de frutas existen abundantes datos inmunológicos y moleculares, pero es muy escasa la información sobre su posible importancia clínica. No obstante, los cambios en los hábitos dietéticos y la globalización del mercado hace posible el consumo de frutas consideradas como exóticas hace muy pocos años, lo que, sin duda, originará nuevas fuentes alergénicas.

Entre las hortalizas, la alergia al apio tiene un interés particular, por su facilidad para producir reacciones anafilácticas (Ballmer-Weber et al., 2000).

El tomate, tanto crudo como cocinado es un elemento habitual en la alimentación. La sensibilización a esta hortaliza es particularmente prevalente en la zona mediterránea, especialmente en la población infantil y adolescente, cuya clínica más habitual es el síndrome de alergia oral. En cambio, cuando existe una sensibilización a látex asociada, las manifestaciones más comunes suelen ser urticaria y anafilaxia (Reche et al., 2001).

Son muy escasas las comunicaciones de alergia a otras hortalizas. Es muy rara la alergia a lechuga que puede ocasionar dermatitis alérgica de contacto, pero no hay datos suficientes de reacciones alérgicas a consecuencia de su ingestión (Franck et al., 2000).

Los alérgenos de frutas y verduras son termolábiles, lo cuál facilita la tolerancia de individuos sensibilizados tras determinados tratamientos que inactiven sus antígenos.

## Frutos secos ("frutos con cáscara")

Bajo la denominación de frutos secos, frutos con cáscara, nueces ("nuts") se incluyen distintas semillas provenientes de diferentes familias botánicas. Se trata de un grupo heterogéneo de alimentos, sin

relación botánica entre sí, pero con grandes similitudes alergénicas y formas de consumo. Son frutas oleaginosas que se consumen de forma desecada entre las que se encuentran: almendra, avellana, anacardo, nuez de nogal, nuez de Brasil, nuez de Pecan, pistacho, piñón, semilla de girasol. Su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos favorecen su elevada alergenicidad, por lo que con frecuencia las reacciones son intensas e inmediatas.

La alergia a los frutos secos es una de las alergias alimentarias más frecuentes, aunque su prevalencia varía en función de la edad y la zona geográfica. Se presentan con más frecuencia en niños que en adultos (Ewan, 1996) y, a veces, pueden aparecer ante el primer contacto conocido con el fruto seco. Es probable que la exposición a pequeñas cantidades inadvertidas o la sensibilización por otras vías expliquen estas intensas reacciones. Pueden dar lugar a manifestaciones clínicas graves, incluso en pequeñas cantidades, debido a su presencia como ingredientes alimentarios o aromas en distintos productos alimentarios.

La alergia a frutos secos suele estar asociada a alergia a diversos pólenes. La mayoría de los individuos con alergia a avellana están sensibilizados a pólenes de abedul y de avellano (Ortolani et al., 2000) y se ha confirmado que el alergeno más importante de la avellana es una proteína de 18 kDa homóloga al Bet v 1 del abedul (Pastorello et al., 2002).

El alergeno mayor de la nuez del Brasil (*Bertholletia excelsa*), Ber e 1, es una proteína 2S rica en metionina, compuesta de dos subunidades de 9 y 3 kDa. Esta proteína se ha utilizado en estudios transgénicos para corregir el déficit en los niveles de metionina que presenta la soja. Sin embargo, el desarrollo comercial de esta soja transgénica se ha abandonado, ya que la transferencia genética del alergeno Ber e 1, de la nuez del Brasil, transfiere igualmente su alergenicidad a la soja (Nordlee et al., 1996).

### Sésamo

El *Sesamum indicum* es una planta originaria de África tropical, cuyo cultivo se ha generalizado, para la utilización de sus semillas. Su importancia alergénica es grande en aquellos lugares en que su consumo es habitual. Se trata de un ingrediente que debe ser claramente identificado y separado de los frutos secos y cacahuètes, a los que también puede contaminar.

La prevalencia y gravedad de la alergia a semilla de sésamo se ha visto incrementada en los últimos años en Europa (Gangur et al., 2005) debido a su introducción procedente de países asiáticos en la dieta, en forma de ingrediente alimentario o aceite, especialmente en productos de panadería, comida rápida, nuevos alimentos y productos vegetarianos. También se utiliza en la industria farmacéutica, en cosméticos o como vehículo de medicamentos de administración intramuscular. Las semillas de sésamo son difíciles de controlar para prevenir la contaminación cruzada, ya que se adhieren fácilmente a la superficie de otros alimentos y a la ropa. Dadas sus características, el sésamo debe identificarse cuando se usa como ingrediente en alimentos preparados envasados, tal como indica la Directiva 2003/89 de la Unión Europea (UE, 2003). Sin embargo, muchos productos y platos preparados conteniendo sésamo se venden en lugares de comida rápida, panaderías, restaurantes, etc., cuyos ingredientes no son fácilmente identificables y en los que la contaminación cruzada es mucho más probable.

## Mostaza

La mostaza es una de las especias más alergénicas de las que se tiene constancia hasta la fecha, tanto por su prevalencia como por la potencia alergénica. Como para otros alimentos alergénicos, la sensibilización depende de los hábitos alimentarios de la población. Existen varios tipos de mostazas: amarilla, negra y oriental, y se utilizan con distinta asiduidad en diferentes ámbitos geográficos. La mostaza es un condimento habitual que puede encontrarse en salsas variadas y diferentes aliños como curry, mayonesas, vinagretas y Ketchup, o como aromatizante, y a menudo está oculta en alimentos en los que no se da razón de su presencia. En general, su acceso es por ingestión, pero se han descrito casos de alergia a mostaza por inhalación o contacto con la harina molturada.

Se han aislado los alérgenos de la semilla de mostaza amarilla (*Sinapis alba*) y oriental (*Brassica juncea*) y sus estructuras primarias han sido estudiadas con gran detalle en nuestro país (González de la Pena et al., 1993) (Monsalve et al., 1993). El alérgeno Sin a 1 de la semilla de la mostaza amarilla es una proteína de 15 kDa. Presenta homología estructural un alérgeno ocupacional, Ric c 1, de *Ricinus communis*, y esta probablemente relacionado con otras albúminas 2S presentes en soja, semilla de algodón y guisante. El alérgeno Bra j 1 de la simiente de la mostaza oriental es una proteína de 16-16,4 kDa, con identidad en la secuencia del 89% con Sin a 1. Ambas son proteínas de almacenaje con un elevado contenido en glutamina.

## 2. Alérgenos vehiculados por alimentos

Son causa de cuadros clínicos a veces muy graves, además de inesperados. Aparte de los alimentos utilizados como aditivos, existen otros agentes vehiculados por los alimentos que pueden actuar como alérgenos. Como más importantes, pueden considerarse los siguientes:

### 2.1 Látex

El látex o caucho natural es un producto vegetal procesado que se obtiene de la savia lechosa de numerosas especies vegetales, aunque el único que se ha explotado comercialmente es el procedente del árbol *Hevea brasiliensis*. Debido a sus propiedades elásticas se utiliza para la elaboración de múltiples artículos de uso cotidiano, como guantes, preservativos, chupetes, tetinas de biberón, globos, adhesivos, etc.; y para otros más específicos como material médico, catéteres, torniquetes, guantes, mascarillas, etc. Se estima un consumo en todo el mundo de 5,5 millones de toneladas al año. La alergia al látex ocurre por hipersensibilidad tipo I o inmediata, mediada por anticuerpos IgE, a las proteínas del látex.

La mayor parte de los casos de alergia al látex ocurren en grupos definidos de riesgo, entre los que destaca el personal sanitario, los trabajadores de la industria del caucho y los enfermos con espina bífida y anomalías urogenitales. Obviamente cualquier actividad en la que se utilicen como protección productos elaborados con látex debe considerarse de riesgo. El único factor en común de estos grupos es la exposición repetida al producto.

La relación entre la alergia a látex y la alergia alimentaria tiene dos aspectos a considerar. Por una parte, actúa como un contaminante, cuando sus proteínas contactan con los alimentos, si se manipulan con guantes de látex. En esta situación, pueden presentarse signos de aparente alergia alimenta-

ria en pacientes alérgicos a látex. Por otra, es frecuente la asociación de alergia al látex y a diversas frutas y hortalizas, como kiwi, castaña, aguacate, plátano, papaya, higo, patata, melocotón, piña, uva, apio, ciruela, tomate, etc. (60), lo que se conoce como "síndrome látex-frutas" (Blanco et al., 1994), que está en relación con la existencia en el látex de antígenos similares a los encontrados en estos vegetales. Los alimentos implicados con mayor frecuencia varían de unos países a otros; en España son más frecuentes el plátano, la castaña y el kiwi, mientras que en otros países como Canadá se observa una alta tasa de alergia a patata. Pacientes con estas características, pueden presentar problemas al contacto con látex (p.e., cirugía, etc.), por lo que en ellos es aconsejable descartar esta desibilización.

## 2.2 Anisakis

La anisakiosis es una parasitosis que se produce por pescado parasitado por larvas de *Anisakis spp.*, consumido crudo o insuficientemente cocinado. Es un problema sanitario especialmente importante en países con un elevado consumo de pescado. En España se detecta aproximadamente en un tercio del pescado muestreado en lonjas de puertos.

El parásito adulto se encuentra en el tubo digestivo de una gran variedad de mamíferos marinos, que actúan como hospedadores definitivos. Las larvas maduran en el agua y son consumidas por pequeños crustáceos que sirven de alimento a diversas especies de peces y cefalópodos, en los que alcanzan el estadio de L3. El ciclo se completa cuando los hospedadores definitivos adquieren los intermediarios portadores de L3. El hombre es un hospedador ocasional a consecuencia de ingerir pescados contaminados y en él la larva no puede completar su ciclo vital.

Los síntomas y signos clínicos se desarrollan como resultado de la reacción inflamatoria ocasionada por la penetración de las larvas en la mucosa de la pared gástrica. También puede producir manifestaciones de reacción alérgica (hipersensibilidad) de tipo inmediato que van desde la urticaria o angioedema al choque anafiláctico, así como cuadros mixtos con clínica gastrointestinal y alérgica. En el paciente se detectan fundamentalmente anticuerpos de clase IgE dirigidos frente a antígenos de las diversas estructuras de la larva de *Anisakis*. Sin embargo, los sujetos asintomáticos pueden presentar también valores elevados de IgE específica frente a antígenos de *Anisakis*, incluso sin haber estado en contacto con el parásito, debido a la reactividad cruzada de algunos de sus alérgenos, como las tropomiosinas, con las de otras especies. Parece que la respuesta frente al antígeno secretor-excretor de la larva viva es la más específica y la mejor relacionada con una patología actual.

Las medidas para la reducción del riesgo asociado con la contaminación de los pescados con larvas de *Anisakis* deben contemplarse tanto a nivel de producción primaria (áreas, tipos de capturas y prácticas de capturas), como en la manipulación a bordo o en tierra, procurando una rápida evisceración y lavado de la cavidad abdominal. Se ha demostrado la eficacia de la congelación rápida junto con la permanencia a una temperatura igual o inferior a  $-20^{\circ}\text{C}$  al menos durante 24 horas, aunque algunos autores opinan que debe mantenerse hasta una semana, para la destrucción de las larvas de *Anisakis*. El tratamiento térmico (llegando a  $60^{\circ}\text{C}$  o  $70^{\circ}\text{C}$  en el centro de la pieza durante unos segundos) y las altas presiones (200 Mpa, 10 minutos) son también eficaces. No lo es la irradiación, al

menos que se apliquen dosis elevadas que, por otra parte, afectan negativamente a la calidad organoléptica del pescado. Tampoco son suficientes la salazón y la acidificación (vinagre).

Respecto al consumidor, éste no debe consumir pescado crudo que no se haya congelado previamente en las condiciones citadas, ni pescado fresco que no se haya cocinado a más de 60° C durante un mínimo de 5 a 10 minutos. El cocinado a la plancha o en microondas son procedimientos menos seguros que la cocción o la fritura (AESAN, 2005).

En la actualidad, el Real Decreto 1420/2006 establece que, los titulares de los establecimientos que sirven comida a los consumidores finales o a colectividades están obligados a garantizar que los productos de la pesca para consumir en crudo o prácticamente en crudo han sido previamente congelados a una temperatura igual o inferior a -20° C en la totalidad del producto, durante un período de al menos 24 horas (MSC, 2006).

### 2.3 Ácaros (*dermatophagoides*)

Existen diversas publicaciones de pacientes asmáticos, sensibilizados a ácaros, principalmente *Dermatophagoides farinae*, sin antecedentes de alergia alimentaria, que han presentado reacciones anafilácticas de diferente intensidad al ingerir productos fabricados con harinas contaminadas por ácaros. Esta contaminación es frecuente en lugares con ambiente húmedo y cálido, que favorece el crecimiento de estos ácaros. En España se ha descrito en habitantes de las Islas Canarias (Blanco et al., 1997).

### 2.4 Residuos

En ocasiones los alimentos de origen animal pueden contener residuos procedentes de tratamientos veterinarios. En función de la naturaleza y riesgo de los mismos para la salud humana, se regula la obligatoriedad de su ausencia o sus límites máximos en los productos alimenticios.

Concretamente, se han descrito reacciones alérgicas tras la ingesta de alimentos con presencia de residuos de antibióticos tales como  $\beta$ -lactámicos y macrólidos para los que existen límites máximos de residuos permitidos (Dewdney et al., 1991). Desde hace tiempo este tipo de reacciones alérgicas se ha asociado a la presencia de penicilina en leche (Wicher y Reisman, 1980). Estudios de vigilancia muestran una baja incidencia de residuos detectables en la mayoría de los productos. Aunque no es frecuente, pueden producirse reacciones en individuos alérgicos a estos compuestos, sensibilizados por tratamientos previos. Tampoco es probable el riesgo de sensibilización primaria. Los casos de alergia comprobada por su existencia en los alimentos son excepcionales, cuando se buscan datos clínicos y pruebas de laboratorio demostrativas de una reacción alérgica (Dayan, 1993).

## 3. Alérgenos de alimentos modificados genéticamente

Está demostrado que la utilización de un gen codificador de una proteína alérgica de un alimento, puede transformar al alimento genéticamente modificado (AGM) en alérgico para los individuos sensibilizados al alimento fuente (Nordlee et al., 1996). Sin embargo, la utilización de AGM no debe constituir un problema y, por ahora, no se han comunicado reacciones alérgicas con estos alimentos.

Existe una normativa para evaluar la alergenidad potencial de los AGM e impedir, si fuera necesario, su futura comercialización (FAO-WHO, 2001). En ella se analiza la fuente primaria del gen, la

homología estructural de las proteínas de expresión de ese gen con alérgenos conocidos, su estabilidad (fundamentalmente su resistencia al calor y a la digestión péptica), y la reactividad del AGM con sueros de individuos alérgicos al alimento fuente y con sueros de alérgicos a alimentos de la misma naturaleza.

#### 4. Reactividad cruzada entre alérgenos

Muchas veces se encuentran respuestas IgE a una variedad de alérgenos con los que, aparentemente, el individuo no ha tenido relación. Se puede reaccionar frente a un alérgeno con clínica de alergia inmediata, sin que haya existido exposición previa al mismo, debido a una sensibilización preexistente a un alérgeno altamente homólogo (Pascual et al., 1997a). No siempre ocurre así, ya que, a veces, el reconocimiento 'in vivo' o 'in vitro' del alérgeno que reacciona cruzadamente no ocasiona síntomas clínicos.

Para que exista reactividad cruzada entre dos alérgenos, sólo se necesita una homología parcial de ambas proteínas o incluso el reconocimiento de un solo epitopo. Las proteínas con estructura molecular bien conservada tienden a presentar una secuencia poco alterada filogenicamente, por lo que tendrán más posibilidad de compartir epitopos secuenciales y conformacionales. Para que aparezca reactividad cruzada basta una homología superior a un 35 % en una longitud de 80 aminoácidos o al menos identidad en 8 aminoácidos contiguos (Breiteneder y Clare Mills, 2005).

Se han descrito numerosas asociaciones entre sensibilización a distintos alimentos y de estos con neuroalérgenos. Entre los alimentos de origen vegetal, se ha descrito reactividad cruzada entre melón, plátano y polen de ambrosía; apio y polen de artemisa; patata y pólenes de gramíneas; manzana, cereza, pera y melocotón y polen de abedul y kiwi y polen de gramíneas y de abedul. Además, algunos pacientes sensibilizados a látex también reaccionan con aguacate, kiwi, albaricoque, uva, fruta de pasión, piña y castaña (Pascual et al., 2002).

Muchas de estas reacciones entre alimentos de origen vegetal y pólenes son debidas a las proteínas de defensa (pathogenesis related proteins, PRP) y a las profilinas.

Las PRP están ampliamente distribuidas en las plantas y se producen como respuesta de la planta a agresiones por bacterias, hongos, productos químicos, estrés y contaminación. El alérgeno Bet v 1 (17 kDa) es el alérgeno más importante y mejor caracterizado en la reactividad cruzada entre polen de abedul y alimentos. El análisis de la secuencia de aminoácidos de Bet v 1 muestra una identidad del 41,8% con el alérgeno Api g 1 de apio y del 55,6% con el alérgeno Mal d 1 de manzana.

Un grupo importante de PRP son las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) que están ampliamente distribuidas en distintos tejidos de las plantas, lo que sugiere su potencial papel como panalérgenos responsables de reacciones cruzadas entre frutas, semillas y pólenes (Díaz-Perales et al., 2000). Su alta estabilidad térmica y digestiva posibilita su actuación como alérgenos en alimentos o bebidas elaboradas, tales como zumo de melocotón, vino o cerveza.

Las profilinas se encuentran en todas las células eucariotas. Las profilinas de las plantas son altamente homólogas y tienen un papel importante en el crecimiento celular y en la germinación del polen (Valenta et al., 1992). Aproximadamente el 20 % de los pacientes sensibilizados a pólenes presentan IgE específica frente a profilinas. Uno de los alérgenos purificados en el polen de abedul, Bet v 2, es una profilina con reactividad cruzada con la profilina del apio y polen de artemisa.

En los alimentos de origen animal, se ha descrito un panalergeno, la tropomiosina, responsable de la reactividad cruzada entre distintas especies de gamba, camarón, otros crustáceos y posiblemente insectos, arácnidos y parásitos (Pascual et al., 1997b).

En las parvalbúminas, alérgeno principal de las diferentes especies de peces, la reactividad cruzada supera el 60 %, aunque hay diferencias entre ellas: hay familias como los túnidos que desencadenan una respuesta alérgica menor, de tal forma que en un tercio de los pacientes alérgicos a pescado esta familia es bien tolerada (Pascual et al. 1992). Otro panalergeno es la seroalbúmina de aves y mamíferos.

La frecuencia con que aparecen sensibilizaciones (prueba cutánea positiva y/o IgE específica elevada) a múltiples alimentos que poseen proteínas homólogas es un problema clínico, muchas veces difícil de resolver. Aunque los estudios con técnicas de biología molecular han aclarado la naturaleza de estos alérgenos tan ampliamente distribuidos, los estudios clínicos no van tan deprisa. Es difícil para el clínico determinar el riesgo de reacción que puede aparecer con alimentos relacionados entre sí o con alimentos relacionados con pólenes, látex, etc. Su valoración necesita de una cuidadosa historia clínica, datos de laboratorio y en muchas ocasiones pruebas de provocación (o tolerancia) con los alimentos sospechosos. En la tabla 5 se indica el grado aproximado de probabilidad de que una reactividad cruzada entre diversos alimentos se acompañe también de manifestaciones clínicas, según datos de Sampson (1999) y de Sicherer (2001).

**Tabla 5. Riesgo de reactividad cruzada clínica entre alimentos relacionados**

<b>Alimento problema</b>	<b>Otros alimentos con riesgo de reacción clínica</b>	<b>% de riesgo</b>
Leche de vaca	Carne de vacuno	~10 %
Leche de vaca	Leche de cabra	~90 %
Leche de vaca	Leche de yegua	~4 %
Huevo	Carne de pollo	< 5 %
Carne de vacuno	Carne de cordero	~50 %
Un pescado (salmón)	Otros pescados (pez espada, lenguado)	~50 %
Un crustáceo (gamba)	Otros crustáceos (langosta, cangrejo)	~75 %
Cacahuete	Legumbres	<10 %
Cacahuete	Otros frutos secos	~35 %
Un fruto seco	Otros frutos secos	>50 %
Soja	Legumbres	<5 %
Trigo	Otros cereales	~25 %
Melocotón	Otras rosáceas	~55 %
Melón	Sandía, plátano, aguacate	~90 %
Kiwi, aguacate, plátano	Látex	~10 %
Látex	Kiwi, aguacate, plátano	~35 %
Pólenes	Frutas, hortalizas	~50 %

## Aditivos alimentarios

Se entiende por "aditivo alimentario" cualquier sustancia que, normalmente, no se consume como alimento en sí ni se use como ingrediente característico en la alimentación, independientemente de que tenga o no valor nutritivo. Además, su adición intencionada a los productos alimenticios, con un propósito tecnológico en las fases de su fabricación, transformación, preparación, tratamiento, envase, transporte o almacenamiento tiene, o puede esperarse razonadamente que tenga como resultado, directa o indirectamente, que el propio aditivo o sus subproductos se conviertan en un componente de dichos productos alimenticios (UE, 1989).

### 1. Regulación del uso de aditivos

La regulación legal del uso de aditivos alimentarios se realiza en España y en otros países de la Unión Europea mediante el sistema de listas positivas estrictas, que en el caso de nuestro país se concretan, fundamentalmente en el Código Alimentario Español (CAE, 1980) y en las Listas Positivas de Aditivos Alimentarios. El sistema establece la prohibición general de todos los productos que no figuren en las listas autorizadas y revisadas permanentemente por la autoridad pública. Estas listas determinan con precisión en qué alimentos puede utilizarse cada tipo de aditivos, así como la dosis máxima de uso. La normativa es revisada periódicamente y sus modificaciones publicadas en el Boletín Oficial del Estado. Concretamente, las listas positivas de aditivos pueden consultarse en los Reales Decretos 142/2002, 2002/1995 y 2001/1995 y sus respectivas modificaciones recogidas en los Reales Decretos 2196/2004, 2197/2004 y 485/2001.

La necesidad de disponer de aditivos que puedan calificarse de inocuos hace que su evaluación toxicológica sea motivo de numerosos y rigurosos estudios. El Comité Mixto de la FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios realiza la evaluación toxicológica de los aditivos alimentarios. Según los resultados de estas evaluaciones se autoriza o no el uso de cada aditivo alimentario y se fija la Ingesta Diaria Admisible (IDA) y la Dosis Diaria Máxima Aceptable (DDMA) para cada uno de ellos.

### 2. Patología por aditivos

A pesar de la alta exposición a aditivos en alimentos y medicamentos, el número de reacciones asociadas a su intolerancia es, de acuerdo con los datos publicados, bajo. Entre otras patologías, se ha implicado a los aditivos como causantes de urticaria crónica y asma. También se ha sugerido que una alimentación rica en salicilatos y aditivos está relacionada con el síndrome hipericinético infantil.

En realidad, se desconoce la auténtica incidencia y prevalencia de las reacciones adversas a aditivos, debido a la falta de estudios controlados con un grado aceptable de evidencia ya que la mayoría de las reacciones descritas son anecdóticas, sin haber sido verificadas por métodos correctos de provocación diagnóstica (Bush et al., 2003) (CASEAIC, 1994).

En un estudio de más de 4000 escolares daneses, tras estratificaciones sucesivas, terminando con provocación en ciego doble, se ha estimado en un 0,13 a 0,3% la prevalencia de las intolerancias a aditivos alimentarios en niños (Fuglsang et al., 1993).

No existen datos de la frecuencia de reacciones adversas a aditivos de medicamentos, pero son aún menos comunes que las reacciones a aditivos de alimentos. Tampoco se ha confirmado en trabajos



controlados una asociación entre la hipercinesia y los aditivos alimentarios, ni que la hiperactividad mejore tras una dieta libre de aditivos.

La vaguedad de los datos existentes se debe a la difícil confirmación de una supuesta intolerancia a aditivos, ya que no existe ningún procedimiento diagnóstico de laboratorio. Una vez establecida, por una historia clínica detallada, la posible relación entre la ingestión de aditivos y los síntomas presentados, se debe demostrar su remisión mediante dietas de exclusión y la reaparición de los mismos mediante pruebas de provocación controladas con placebo (Bush et al., 2003) (CASEAIC, 1994).

A continuación se describe sucintamente la patología por los aditivos incriminados con mayor frecuencia.

### **Tartracina y otros colorantes**

En la literatura se han descrito numerosas reacciones adversas por colorantes, siendo el grupo de los colorantes azoicos los que más problemas plantean, muy especialmente la tartracina (E-102). La patogenia de las reacciones adversas con colorantes de síntesis es desconocida. En los casos producidos por colorantes naturales, macromoleculares (carmín de cochinilla: E-120 y annato: E-160B), se ha demostrado un mecanismo mediado por IgE.

Se ha implicado a los colorantes con los síntomas más variados: rinitis, asma, asma profesional, urticaria (aguda, crónica, recidivante, de contacto), angioedema, eczema atópico, dermatitis de contacto, prurito y shock anafiláctico o anafilactoide (Bush et al, 2003) (CASEAIC, 1994). Es muy discutida la incidencia de asma por tartracina en pacientes con intolerancia a ácido acetil salicílico. Al contener un radical pirazol en su molécula, se le atribuyó la posibilidad de presentar reacciones cruzadas con las pirazonas. Sin embargo, se ha demostrado que no es un inhibidor de la ciclooxigenasa, por lo que no debería tener reactividad cruzada con el ácido acetil salicílico, ni otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (CASEAIC, 1994). Algunos estudios apoyan la existencia de reactividad cruzada entre AINE y tartracina. Sin embargo, en su mayoría son trabajos con fallos de metodología que pueden dar lugar a falsos positivos. En los trabajos que utilizan provocaciones en ciego doble, con una metodología estricta, las cifras de asma inducido por tartracina disminuyen a cerca del 0 % (Morales et al., 1985).

La tartracina es también el aditivo más frecuentemente implicado como causante de urticaria. Se desconoce la incidencia real de reacciones por tartracina en pacientes con urticaria crónica, aunque, igual que con el asma, su importancia es mínima, ya que los estudios publicados presentan bastantes fallos en la metodología diagnóstica utilizada.

### **Sulfitos**

Bajo esa denominación se incluyen el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) (E-220), el ácido sulfuroso (SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) y los sulfitos inorgánicos que pueden liberar SO<sub>2</sub>, como los metabisulfitos sódico (S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>) (E-223) y potásico (S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>K<sub>2</sub>) (E-224), bisulfitos sódico (SO<sub>3</sub>HNa) (E-222) y potásico (SO<sub>3</sub>HK) (E-228) y sulfitos sódico (SO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>) (E-221) y potásico (SO<sub>3</sub>K<sub>2</sub>). Se comportan como antimicrobianos y antioxidantes (evitan el oscurecimiento de los alimentos). Se utilizan fundamentalmente en ensaladas, comidas preparadas, alimentos deshidratados (fundamentalmente frutas y verduras), patatas, mariscos y algunas bebidas

(vino, champán, mosto, zumo de frutas). Los sulfitos también se encuentran de forma natural en algunos alimentos, especialmente los fermentados, como los vinos. Igualmente, se utilizan con mucha frecuencia como antioxidantes en medicamentos.

La exposición a sulfitos de individuos normales no parece que tenga apenas riesgo. Los estudios de toxicidad en voluntarios normales han mostrado que la ingesta diaria de hasta 400 mg de sulfitos durante 25 días no tiene consecuencias adversas (Taylor et al., 1986). Se han atribuido numerosas reacciones a los sulfitos, como diarrea, abdominalgias, náuseas, vómitos, urticaria prurito, angioedema, cefaleas, dolor torácico, lipotimia, eritemas inespecíficos, etc. En la mayoría de los casos no se han hecho pruebas de provocación para confirmar estas posibles reacciones adversas. Son anecdóticas las publicaciones de urticaria en relación con sulfitos e, incluso, de reacciones anafilactoides, generalmente de comprobación problemática.

Es mejor conocida la importancia de los sulfitos en la producción de broncoespasmo y asma grave. Se ha estimado que entre un 2 y un 5% de pacientes asmáticos pueden presentar crisis asmáticas tras la ingesta de sulfitos (Prieto, 1994). Se trata generalmente de pacientes con asma crónica córtico-dependiente.

Se desconoce la patogenia del asma inducido por sulfitos, aunque se han postulado diversos mecanismos:

- 1) Inhalación de  $\text{SO}_2$ : en medio ácido, se libera dióxido de azufre a partir de las sales de sulfito, el cual puede producir broncoconstricción a través de un reflejo colinérgico, aunque posiblemente no sea el único mecanismo (Field et al., 1994).

Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que la preinhalación de atropina o la premedicación con doxepina, ambas con actividad anticolinérgica, inhiben la respuesta de broncoconstricción frente a la ingesta de sulfitos en algunos pacientes.

- 2) IgE-mediado: Las reacciones adversas a sulfitos aparecen con mayor frecuencia en individuos atópicos. Se han publicado algunos casos excepcionales de pacientes asmáticos con intolerancia a sulfitos y pruebas cutáneas positivas con sulfitos. Sin embargo, no se ha podido demostrar la presencia de IgE específica sérica frente a sulfitos y tampoco son concluyentes los datos sobre la inducción de liberación de mediadores (histamina) por los sulfitos.

- 3) Déficit parcial de sulfito-oxidasa: Se ha postulado que en ciertos pacientes un déficit parcial de la enzima sulfito-oxidasa, catalizadora del paso de ión sulfito a ión sulfato, podría ser responsable de algunas reacciones adversas a sulfitos. Apoya esta hipótesis el hecho de que la premedicación con cianocobalamina, que cataliza la oxidación no enzimática de los sulfitos a sulfatos, puede inhibir las reacciones con sulfitos (Simón, 1986) (Añibarro et al., 1992), si bien los datos son escasos.

Debido a los problemas clínicos que plantea el asma inducida por sulfitos, en los últimos años ha cambiado considerablemente el comportamiento sobre la inclusión de estos aditivos en alimentos y medi-

camentos. Han sido reemplazados en algunos productos y continúa la búsqueda de alternativas válidas. También se han intentado reducir los niveles de sulfitos añadidos. No obstante, los sujetos con sensibilidad a sulfitos deben continuar vigilantes para evitar una exposición inadvertida. Mientras tanto, actualmente es obligatorio en los alimentos y bebidas que contienen sulfitos el etiquetado en que conste su existencia (ver Legislación relacionada).

### Glutamatos

El glutamato monosódico (isómero L) (E-621) (MSG) es un saborizante muy utilizado, fundamentalmente en la comida china, japonesa y del sudeste de Asia. Se suele utilizar también en los productos manufacturados de pollo y carne. Puede aparecer de forma natural en algunos alimentos (tomate, ciertos quesos, etc.).

El ejemplo más clásico de sensibilidad a MSG es el "complejo sintomático MSG" (Yang et al., 1997), también llamado síndrome del "restaurante chino" o de Kwok. Es un síndrome no grave, transitorio con gran componente subjetivo, caracterizado por la aparición, a los pocos minutos de la ingestión de una alta cantidad de MSG, de cefalea, sensación de quemazón en cuello, tirantez, dolor, y parestesias en la parte anterior del tórax que se irradia a los brazos, náuseas, sudoración y con frecuencia palpitaciones y desvanecimiento. Cede en 2-3 horas. En estudios controlados en ciego doble se ha observado que la dosis umbral está alrededor de 2,5 g de MSG, muy superior a la habitualmente consumida. Su patogenia no está precisada, pero sus características clínicas no apoyan la existencia de un mecanismo IgE.

## Riesgo alimentario: factores favorecedores de la sensibilización en la alergia alimentaria mediada por IgE

No están precisados los factores que pueden favorecer la aparición de reacciones alérgicas no inmediatas a alimentos, no producidas por mecanismo dependiente de IgE. Muchas de ellas son de patogenia compleja, en las que se involucran también mecanismos de autoinmunidad. En algunos casos de enteropatías del lactante es posible una relación entre su aparición y el antecedente de un inicio precoz de una lactancia artificial o episodios de gastroenteritis agudas.

En cambio, sí se ha observado que diversos factores pueden actuar, conjunta o separadamente, en la aparición de respuesta IgE ante un alimento determinado, como son:

- 1º. Capacidad alérgica propia de cada alimento. No bien definida, en probable relación con su contenido proteico, proteínas con peso molecular entre 10 y 100 kDa, presencia de epitopos secuenciales termoestables, presencia de inhibidores de proteasas (p.e., ovomucoide en la clara de huevo), etc.
- 2º. Frecuencia de su consumo. Depende, en gran parte, de los hábitos alimentarios de la población, en relación, a su vez, con la edad del individuo y el área geográfica donde habita. Así, la leche de vaca suele ser el alérgeno alimentario más frecuente en los lactantes, debido a que es el ali-

mento de mayor consumo en este grupo de edad. La mayor frecuencia de alergia a cacahuete en EE.UU. puede estar en relación con la importancia de su consumo en ese país. La alergia a pescados predominante en los países escandinavos puede obedecer a las mismas razones.

- 3°. Edad de introducción de los alimentos en la dieta del niño. Para algunos alimentos, como huevo, leche de vaca y pescados, la mayor parte de los casos comienzan muy tempranamente, en el lactante. En estas sensibilizaciones, el comienzo de los síntomas parece relacionarse estrechamente con el calendario de alimentación, de tal manera que la edad de su incidencia máxima coincide con la edad en que es habitual la introducción del alimento en la dieta. Todo ello parece indicar que los primeros contactos con un alimento son muy importantes en el condicionamiento de una alergia alimentaria.
- 4°. Presentación del alérgeno. En el lactante es frecuente la aparición de síntomas en relación con la aparente primera ingestión del alimento sensibilizante. Su ejemplo más característico es la alergia inmediata a PLV, pero también puede observarse en pacientes sensibilizados a huevo o a pescado. Este hecho implica la existencia de contactos previos, inaparentes o no constatados, con el alérgeno, lo que puede explicarse por la existencia de contactos con dosis mínimas del alérgeno por su paso por vía placentaria o, más probablemente, a través de la leche materna. Desde hace tiempo se conoce el hecho de que dosis mínimas de antígeno pueden favorecer la respuesta IgE. Otra posibilidad es la administración aislada o esporádica con largos intervalos de tiempo (semanas o meses) entre cada exposición al antígeno.
- 5°. Otras sensibilizaciones no alimentarias asociadas. Es frecuente la asociación de sensibilización a alimentos vegetales (frutas y hortalizas, principalmente) con sensibilizaciones a pólenes, pero no a otros neumoalérgenos, como los dermatofagoides. En estos casos se observa cómo, en general, la edad de comienzo de la sensibilización está más en relación con la edad de mayor frecuencia de aparición de polinosis que con la introducción de estos alimentos en la dieta. Estos hechos indican que la alergenidad cruzada, demostrada entre varias especies de vegetales y pólenes puede ser un factor favorecedor de sensibilización a alimentos cuando un individuo está sensibilizado a pólenes, o viceversa.
- 6°. Alta capacidad de respuesta IgE. Es un factor fundamental, muy frecuente en estos pacientes, conocidos como "de riesgo atópico", como lo muestra el hallazgo de los indicadores clásicos de atopia: alta incidencia de antecedentes alérgicos familiares, valores elevados de IgE sérica y polisensibilizaciones a los más variados alérgenos.

### **Clínica de la alergia alimentaria de tipo inmediato, mediada por IgE**

Los síntomas y signos pueden limitarse al sitio de contacto del alimento, por ejemplo, la orofaringe (síndrome de alergia oral), el tracto gastrointestinal (alergopatía gastrointestinal), la piel (urticaria y dermatitis de contacto por proteínas) o el tracto respiratorio a continuación de una exposición a pro-

ductos volátiles de determinados alimentos (rinoconjuntivitis, asma). Sin embargo, es más frecuente la aparición de reacciones generales, de intensidad variable, en las que los órganos principalmente involucrados son la piel y el tracto gastrointestinal. Menos frecuente es la afectación del tracto respiratorio o de otros aparatos y sistemas. Ocasionalmente pueden aparecer reacciones graves, como edema de glotis o con compromiso cardiovascular, hipotensión y pérdida de conciencia (choque anafiláctico).

En cualquier caso, suelen ser síntomas de aparición inmediata, muchas veces instantánea, casi siempre antes de transcurrida una hora de la ingestión del o de los alimentos responsables y en clara relación con ella, con evidencia de anticuerpos específicos de la clase IgE, demostrables por pruebas cutáneas y métodos 'in vitro'.

Habitualmente, las reacciones adversas a alimentos de comienzo tardío, sin relación inmediata con el momento de la ingestión, no son expresión de una patogenia mediada por IgE y suelen manifestarse por síntomas preferente o exclusivamente digestivos, como las enteropatías por PLV.

*Urticaria y/o angioedema.* Constituyen los signos más frecuentes. Pueden aparecer aislados, asociados con síntomas y signos en otros órganos de choque o en el contexto de una reacción anafiláctica grave. Las lesiones urticariales suelen aparecer súbitamente, acompañadas de intenso prurito, con localización, tamaño e intensidad muy variables. Un síntoma muy grave es la posible aparición de edema de glotis. A veces los habones urticariales no son evidentes y sólo se observa prurito intenso y sensación de calor con eritema localizado o generalizado. Rara vez la urticaria crónica es producida por alergia alimentaria.

También los alimentos pueden producir urticaria al contacto directo con la piel de algunos pacientes, en general en aquellos sensibilizados muy intensamente.

*Signos gastrointestinales agudos.* Suelen acompañar a las manifestaciones cutáneas. También pueden aparecer en el curso de una anafilaxia generalizada. Consisten fundamentalmente en náuseas, vómitos, abdominalgias o diarrea, aislados o en combinación, de presentación brusca. En el niño mayorcito o en el adulto son raros los cuadros exclusivamente digestivos. En cambio, en lactantes pequeños, es más frecuente observar síntomas limitados al tubo digestivo, sin anticuerpos IgE demostrables, que, a veces, pueden preceder en el tiempo a las manifestaciones clínicas extradigestivas. Es más dudoso que cuadros clínicos gastrointestinales aislados de aparición más retardada, sin clara relación con la ingestión del alimento, o de carácter subagudo o crónico sean mediados por IgE. Lo mismo puede decirse de los cólicos del lactante pequeño alimentado al pecho.

Ante la presencia de síntomas gastrointestinales persistentes se valorará el estado nutricional, la repercusión sobre el crecimiento y desarrollo, descartando la existencia de un síndrome de malabsorción. En determinadas situaciones, según las características clínicas, serán necesarios estudios de tolerancia a disacáridos, endoscopia digestiva o biopsia intestinal. Debe considerarse siempre la posibilidad de una infección intestinal intercurrente.

*Síndrome de alergia oral.* Se caracteriza por la presentación de prurito oral u orofaríngeo con la ingestión de determinados alimentos, especialmente frutas frescas u otros vegetales crudos. Puede considerarse como una urticaria de contacto limitada casi exclusivamente a la orofaringe, aunque, en ocasiones, puede haber también disfonía o angioedema de labios, lengua, úvula y laringe. Puede ser

la única manifestación de alergia a un alimento o grupo de alimentos o el primer signo de una anafilaxia generalizada (Sloane y Sheffer, 2001).

Este síndrome suele aparecer en algunos pacientes polínicos (sensibilizados, principalmente, a gramíneas y/o compuestas) con la ingesta de determinados vegetales crudos: melón, plátano, rosáceas (melocotón, manzana, cereza, etc.), apio, zanahoria, tomate, etc.; en general, ese mismo alimento no produce síntomas cuando se ingiere cocinado. Otros alimentos que pueden ocasionar este cuadro son las legumbres (lenteja, cacahuete), huevo y pescados.

*Dermatitis atópica.* En esta entidad es frecuente encontrar hipersensibilidad mediada por IgE a diversos alimentos e inhalantes. Las características patogénicas y clínicas de la dermatitis atópica parecen indicar que este proceso es resultado de una hipersensibilidad no clásica, compatible con el estadio final de una reacción cutánea tardía, con activación preferente de linfocitos Th2 por las células de Langerhans portadoras de IgE. Por ello, es necesario establecer el verdadero significado clínico de estas sensibilizaciones mediante una valoración anamnésica cuidadosa, dieta de eliminación y prueba de provocación controlada. Bajo estas condiciones, sólo en la tercera parte de los casos, aproximadamente, de dermatitis atópica puede demostrarse una influencia de estas sensibilizaciones en el desencadenamiento y evolución de la dermatitis (Sicherer y Sampson, 1999). Sin embargo, la mayoría de estos niños reaccionan en provocación con síntomas agudos propios de la alergia inmediata a alimentos y en pocas ocasiones con eczema. Por otra parte, la retirada del alimento de la dieta parece producir mejoría en algunos de estos pacientes, pero la resolución completa del eczema no suele conseguirse. En estos pacientes la exposición al alérgeno suele producir prurito y eritema que, a consecuencia del rascado, exacerban las lesiones cutáneas de una dermatitis atópica previa (reacción dual); otras veces la respuesta es más intensa, con urticaria/angioedema o, incluso choque anafiláctico. Más raro es el empeoramiento del eccema varias horas o días después de la provocación, sin reacción inmediata (reacción tardía), cuya patogenia no está clara.

*Asma bronquial.* El asma por ingestión de alimentos es rara, salvo si va acompañada de síntomas generalizados. Probablemente, su incidencia está exagerada, lo mismo que la rinitis, sinusitis y otitis serosa en relación con alimentos, como puede comprobarse cuando se efectúan pruebas de provocación debidamente controladas.

En sujetos muy sensibilizados a determinados alimentos (p.e., pescados, crustáceos, leguminosas, etc.) es frecuente el asma, rinitis o rinoconjuntivitis, por inhalación de productos volátiles de los mismos, que se desprenden con mayor intensidad durante su manipulación culinaria o en los puntos de venta. Se han demostrado los mismos alérgenos en el vapor de cocción (Crespo et al., 1995b). Ocasionalmente puede asociarse a manifestaciones cutáneas, como urticaria.

En otras ocasiones, la sensibilización a determinados alimentos, como el huevo, puede facilitar la aparición de asma por sensibilización a plumas o deyecciones de aves ("síndrome huevo-aves") (Añilbarro et al., 1997).

*Anafilaxia generalizada.* Puede ocurrir en pacientes con intensa sensibilización a alimentos. Se estima su aparición en el 1-2 % de los casos de hipersensibilidad inmediata a alimentos. Afecta a múltiples órganos y sistemas, manifestándose con dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, cianosis, dolor torácico, urticaria, angioedema, arritmia, hipotensión y shock. Suele aparecer dentro de los primeros 30

minutos tras la ingesta del alimento, aunque se han comunicado casos raros de anafilaxia sistémica horas después de ingerir el alimento sensibilizante. Es posible que la primera manifestación de alergia alimentaria sea un episodio de choque anafiláctico, pero, más a menudo, está precedido de síntomas menores, como molestias abdominales o urticaria, en relación con exposiciones previas al alimento sensibilizante. Los alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia en la población general (Yocum et al., 1999).

Los alimentos que con más frecuencia causan choque anafiláctico en el niño son la leche de vaca, pescado y cacahuete, y en el adulto, principalmente adolescentes y adultos jóvenes, el cacahuete y los frutos secos, pero puede producirse en relación con cualquier otro alimento.

Una variante es la anafilaxia alimentaria inducida por el ejercicio, en la cual la ingestión de uno o varios tipos de alimentos desencadena cuadros anafilácticos graves cuando es seguida de un ejercicio violento. La ingestión del o de los alimentos relacionados o el ejercicio, por separado, no producen síntomas. Excepcionalmente puede demostrarse por provocación controlada, debido a las dificultades técnicas que entraña, la implicación de un alimento determinado. No está bien aclarada la patogenia de esta situación.

*Hipersensibilidad inmediata a alimentos con evidencia de anticuerpos específicos IgE, pero sin síntomas relacionados (prueba de provocación negativa).* Es una situación relativamente frecuente, típica de pacientes polisensibilizados con alta capacidad de respuesta IgE ante diversos estímulos. También se observa como manifestación de comunidad alérgica entre alimentos de la misma familia o de familias próximas, o bien de comunidad alérgica entre alimentos vegetales y diversos pólenes. Su evolución es imprevisible, ya que el paciente puede comenzar a presentar sintomatología algún tiempo después, o bien tolerar el alimento durante toda su vida.

*Otras manifestaciones clínicas.* Existen diversas enfermedades y síndromes que han sido asociados a alergia a alimentos, incluso en épocas recientes, sin que se haya conseguido establecer de forma objetiva una relación causal con la ingesta o provocación con el alimento sospechoso. Se han atribuido diversos cuadros clínicos a alergia alimentaria aunque no se ha podido demostrar en ellos una patogenia inmunológica, ni siquiera una etiología por alimentos, como pueden ser la urticaria crónica, rinitis y rinoconjuntivitis crónica, otitis media serosa, neumopatía por hipersensibilidad a leche de vaca (hemosiderosis pulmonar primaria con sensibilización a leche de vaca, Síndrome de Heiner), cefalea vascular, alteraciones en la conducta, muerte súbita del lactante, vasculitis, trombopenias, síndrome nefrótico, alteraciones músculo-esqueléticas (artritis y otras conectivopatías), etc.

## Diagnóstico de alergia alimentaria

El diagnóstico de la alergia alimentaria, debe plantearse a dos niveles: (1) Demostración de la existencia de reacción adversa a un alimento (diagnóstico clínico), mediante historia clínica y eliminación/provocación. (2) Diagnóstico del mecanismo inmunitario (diagnóstico patogénico), cuyas posibilidades reales, en la actualidad, quedan prácticamente limitadas a las reacciones de alergia inmediata, mediadas por IgE. En otras situaciones, es probable, pero difícil de evidenciar, la implicación de otros mecanismos inmunitarios no IgE. Habitualmente se procede en el siguiente orden:

1º. **Historia clínica:** es esencial su elaboración detallada, recogiendo la naturaleza y gravedad de los síntomas, la edad de comienzo, los factores precipitantes y la relación temporal entre la ingestión del alimento sospechoso y el síndrome clínico.

En el lactante y niño pequeño debe establecerse una cronología detallada de la alimentación, fijando las fechas de introducción de nuevos alimentos y su tolerancia. Es importante dejar reflejado la existencia o no de lactancia natural (posibilidad de paso de antígenos) y su comienzo (posibilidad de biberones previos a su instauración), fechas de introducción de nuevos alimentos y su tolerancia.

2º. **Diagnóstico patogénico:** la presencia de anticuerpos específicos de la clase IgE frente al o los alimentos sospechosos confirma la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata. Su búsqueda se realiza por los métodos habituales de diagnóstico de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE (Tabla 6).

<b>Tabla 6. Métodos inmunológicos aplicados al diagnóstico de la alergia alimentaria</b>	
<b>A</b>	<b>Métodos de utilidad demostrada</b>
	* "In vivo": pruebas cutáneas de lectura inmediata
	* Anticuerpos circulantes de clase IgE (suero)
<b>B</b>	<b>Métodos útiles ocasionalmente</b>
	* Cuantificación de IgE sérica total
	* Liberación de mediadores leucocitarios (histamina, leucotrienos)
	* Marcadores de activación de basófilos
<b>C</b>	<b>Métodos de utilidad no demostrada</b>
	* Anticuerpos específicos de clase IgG o IgG4
	* Técnicas demostrativas de activación linfocitaria (test de transformación linfoblástica -TTL-, patrones de citocinas)
	* Detección de inmunocomplejos circulantes

Sólo algunos se utilizan habitualmente en la práctica diaria por la fiabilidad de su información, la sencillez de realización, la necesidad de un equipamiento poco costoso y su disponibilidad en el comercio:

a) La **cuantificación de IgE sérica total** es útil en cuanto que permite distinguir entre atópicos y no atópicos, si bien deben tenerse en cuenta sus limitaciones, derivadas de varios hechos. En primer lugar la amplia variabilidad de los valores normales de IgE total en la población general, la cual hace que se produzca una superposición de las cifras de IgE de individuos atópicos y no atópicos en una ancha zona de valores. Esta situación es mucho más acentuada en el niño, debido a la dinámica de la IgE.

Además, en la interpretación de los resultados de IgE total debe tenerse en cuenta la fluctuación de las cifras de IgE de los sujetos atópicos en determinadas circunstancias, p.e., época del año (pacientes polínicos), realización de inmunoterapia, etc. Igualmente, la existencia de otras situaciones en que puede encontrarse una IgE sérica elevada, especialmente parasitosis.

b) Proporciona más información la determinación de **IgE específica** frente al o los alimentos sospechosos, bien mediante pruebas cutáneas de lectura inmediata para anticuerpos fijados a tejidos, o



bien mediante métodos serológicos (RAST, CAP, ELISA, etc.) para anticuerpos IgE circulantes, cuya eficacia es similar. En su práctica es fundamental un control de calidad riguroso del material alergénico utilizado, dada su gran variabilidad. Igualmente, para la interpretación correcta de los resultados deben conocerse sus limitaciones, su especificidad y su sensibilidad.

La prueba cutánea por punción (prick-test) con antígeno de calidad, cuando se realiza correctamente, es el método de elección para la confirmación del diagnóstico de hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE, en pacientes con signos clínicos comprobados. Sus resultados son mejores cuando los antígenos utilizados proceden de alimentos ricos en proteínas estables (leche de vaca, huevo, pescado, frutos secos). Con otros alimentos (hortalizas, frutas frescas, etc.) de contenido antigénico lábil, puede ser preferible realizar el prick-test con el alimento fresco (método prick-prick).

Algunos autores han utilizado pruebas epicutáneas en parche para el diagnóstico de una sensibilización alimentaria, especialmente en casos de dermatitis atópica y que, combinadas con las pruebas en prick, permitirían un mejor diagnóstico. Sin embargo, su utilidad para el diagnóstico clínico general está aún por precisar.

Aunque su valor predictivo positivo es menor del 50%, una prueba cutánea negativa prácticamente excluye la probabilidad de aparición de síntomas en la prueba de provocación, salvo que estemos ante una reacción no mediada por IgE. Sin embargo, a veces, en lactantes pequeños, las pruebas cutáneas pueden ser negativas, a pesar de una hipersensibilidad clínica manifiesta. Si la sensibilización continúa, estas pruebas suelen hacerse positivas algunos meses más tarde.

La rentabilidad clínica de la determinación de IgE específica en suero en el diagnóstico de alergia inmediata a alimentos es similar o ligeramente menor que la de las pruebas cutáneas. Esta diferencia es más acusada en el lactante muy pequeño, cuya tasa de IgE sérica es, con frecuencia, indetectable. No obstante, los métodos actuales de carácter semicuantitativo de determinación de IgE sérica específica proporcionan una información complementaria mucho más afinada sobre la situación clínica actual del paciente. Así, se ha observado que, en lactantes, un valor de IgE específica para leche de vaca igual o superior a 2,5 kU/L tiene un valor predictivo positivo en relación con la prueba de provocación del 90%, que llega al 95% cuando la IgE específica es de 5 kU/L (García Ara et al., 2001). Igualmente, en niños menores de dos años, con historia reciente de hipersensibilidad inmediata a huevo, un valor de IgE específica a clara de huevo igual o superior a 0,35 kU/L indica una probabilidad superior al 90 % de que la provocación sea positiva (Boyano et al., 2002). Sin embargo, diversos estudios con estos objetivos muestran cambios en los valores de corte obtenidos, probablemente en relación con variaciones en la edad, tipo de enfermedad, dieta seguida y protocolos de provocación (Sicherer y Sampson, 2006).

También, en algunas situaciones, las cifras de IgE específica pueden tener un valor pronóstico a medio o largo plazo, y así se ha observado que en los pacientes con alergia a PLV y valores elevados de IgE específica frente a caseína, la aparición de la tolerancia a leche de vaca es mucho más tardía.

En cualquier caso, la existencia de anticuerpos específicos de clase IgE, detectables por métodos 'in vivo' (prueba cutánea) o 'in vitro' (RAST, CAP o similares) indican sólo la existencia de una hipersensibilidad inmediata. Su presencia frente a un alimento determinado no siempre va paralela a manifestaciones clínicas relacionadas con el mismo. Diversos factores, unos dependientes del antígeno,

como la cantidad de alimento ingerido, y otros dependientes del individuo, como la intensidad de la sensibilización (mayor o menor cantidad de IgE específica), su capacidad de liberación de mediadores de mastocitos y basófilos ante el estímulo antigénico y la sensibilidad del órgano de choque (piel, tubo digestivo, pulmón, etc.) a los mediadores liberados pueden influir en el determinismo de las manifestaciones clínicas de la alergia inmediata a alimentos.

c) **Otros métodos** aplicables al diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata han quedado superados o descartados (p.e., la transferencia pasiva o prueba de Prausnitz y Küstner) o, en general, son más complejos y necesitan mayor equipamiento y personal experto, son propios de centros especializados y se utilizan preferente en investigación (p.e., determinación de histamina y otros mediadores).

La liberación *in vitro* y determinación de histamina u otros mediadores (leucotrienos, etc.) a partir de basófilos de sangre periférica no proporciona más información diagnóstica que la que pueden dar las pruebas cutáneas y la IgE sérica específica. En cambio, su realización es más compleja, incluso con sistemas automatizados para su cuantificación. También su valoración presenta mayores dificultades, ya que muchos pacientes con alergia alimentaria pueden tener tasas altas de liberación espontánea *in vitro*.

Se han recomendado otros procedimientos de laboratorio para confirmar o descartar el diagnóstico de hipersensibilidad a alimentos. En algunos estudios se ha recomendado la determinación de anticuerpos IgG o subclases de IgG como ayuda diagnóstica. Sin embargo, parece claro que la presencia de IgG específica para alimentos sólo es un signo de exposición al mismo y no una auténtica sensibilización. No se ha comprobado que estos datos puedan servir de ayuda en el diagnóstico de alergia alimentaria o, incluso de otros tipos de reacciones adversas a alimentos. Tampoco se ha comprobado que la detección de complejos inmunes circulantes o las pruebas de activación linfocitaria (transformación linfoblástica, inhibición de la migración leucocitaria, patrones de citocinas, etc.) con antígenos alimentarios sean en la actualidad útiles para el diagnóstico clínico.

**3º. Comprobación de la relación ingestión-síntomas:** los datos de historia clínica y de IgE específica suelen ser suficientemente orientativos sobre los alimentos que pueden estar involucrados, para plantear una dieta de eliminación terapéutica. Sin embargo, la dieta de eliminación puede dar lugar a diversos problemas en el paciente o su entorno. Por ello, su instauración debe estar plenamente justificada, mediante la realización de una prueba de provocación que confirme que, actualmente, ese o esos determinados alimentos pueden producir síntomas.

Si no existen datos que orienten hacia algún alimento determinado, hecho poco probable en la alergia a alimentos de tipo inmediato, es útil comenzar observando la dieta del paciente, mediante un diario de alimentación en el que se registren la fecha y momento de la ingestión de los distintos alimentos y la presencia o no de síntomas, intentando relacionarlos. Cuando se sospecha de algún alimento determinado, se procede a su eliminación de forma aislada durante unas dos semanas, seguido, cuando han desaparecido los síntomas, de su reintroducción (prueba de provocación), para poder hacer una valoración correcta.

Cuando tampoco el diario de alimentación permita identificar los alimentos responsables, se recurre a una dieta de eliminación de prueba, única o múltiple, en la que se eliminen uno o más alimentos de la dieta y, si no se observa mejoría, se reintroducen y eliminan otros de forma rotatoria.

Las dietas de eliminación amplias sólo deben emplearse como procedimiento diagnóstico durante períodos cortos de tiempo. Deberán ir seguidas de una prueba de provocación, excepto con aquellos alimentos que hayan causado reacciones intensas o anafilácticas, que puedan poner en peligro la vida del paciente.

La prueba de provocación se realizará sólo en pacientes con buen estado general y siempre en medio hospitalario, no sólo para contar con los medios suficientes para efectuar un tratamiento inmediato de cualquier respuesta clínica intensa, sino también para poder hacer una valoración objetiva del resultado. Las pruebas de provocación domiciliarias, sólo observadas por el paciente o sus familiares, aparte del riesgo que conllevan, pueden interpretarse erróneamente. Cuando la sintomatología esperada es de carácter agudo y fácilmente objetivable, como ocurre en la mayor parte de los casos de alergia de tipo inmediato a alimentos, es suficiente realizar la prueba de provocación por método abierto o por método ciego simple. En otras situaciones, cuando los síntomas son atípicos, sin relación directa con la ingesta o de difícil objetivación, especialmente en niños mayorcitos y adultos, puede ser preferible efectuarla por método ciego doble, más lento que la provocación abierta, pero de resultados, en estas situaciones, mucho más fiables (Bindslev-Jensen et al., 2004).

Las contraindicaciones de la prueba de provocación diagnóstica quedan limitadas a aquellos casos en que pueda peligrar la vida del paciente (antecedentes de choque anafiláctico, edema de glotis, urticaria generalizada de repetición) en relación con el alimento en estudio, o exista una evidencia reciente de relación entre la ingestión del alimento y la aparición de síntomas, junto con IgE específica detectable. En lactantes, la prueba de provocación se retrasará hasta que esté indicada la introducción del alimento problema en su dieta.

## **Alergia alimentaria no mediada por IgE**

Se incluyen en este grupo una serie de situaciones de alergia alimentaria, generalmente subagudas o crónicas, mediadas principalmente por células T. Algunas pueden, además, asociarse con la presencia de IgE específica (Sampson y Anderson, 2000). Entre las primeras se encuentran las enterocolitis y enteropatías por proteínas alimentarias y la enfermedad celíaca, con su variante cutánea, la dermatitis herpetiforme. Entre las segundas la dermatitis atópica, ya comentada anteriormente, y el gran grupo de las gastroenteropatías eosinofílicas.

### **1. Enterocolitis y enteropatías por alimentos**

Se trata de situaciones clínicas transitorias, típicas, pero no exclusivas, del lactante, con síntomas gastrointestinales diversos y repercusión variable en el estado nutricional del paciente. Están en relación, fundamentalmente, con la ingestión de PLV, mejorando al suprimir estas proteínas de la dieta, con recaída tras la reexposición. Un cuadro similar puede aparecer, aunque más raramente, en relación con otros alimentos, como soja, huevo, arroz, pollo y pescado, en asociación o no con la leche de vaca. Su patogenia no está completamente aclarada, aunque parece importante el papel de las células T y del TNF-alfa (MacDonald y Spencer, 1988) (Heyman et al., 1994).

Habitualmente no se detecta IgE específica para el o los alimentos responsables. Igualmente, las lesiones anatómicas del intestino, cuando existen, son de localización e intensidad variables.

La ausencia de una patogenia concreta y la variabilidad de las lesiones morfológicas, si las hay, así como la gradación y superposición de signos y síntomas que pueden encontrarse, hace que estas situaciones se integren en un síndrome común, denominado actualmente como "síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias" (Sicherer et al., 1998). Corresponde al síndrome descrito desde hace décadas como enterocolitis inducida por leche y/o soja en el lactante, también conocido, en muchas ocasiones, sobre todo en el ámbito pediátrico, como "intolerancia a proteínas de leche de vaca" o "intolerancia a proteínas alimentarias".

Los síntomas son variables, casi siempre comienzan durante el primer semestre de vida y, en general, de forma progresiva. La diarrea es el signo más frecuente, aunque de características diversas, desde la presencia persistente de heces blandas y abundantes, a episodios de diarrea líquida y explosiva. En algunas ocasiones son predominantes los cuadros de vómitos y diarrea profusos, con posible deshidratación y shock, índice de afectación del intestino delgado y grueso (Sicherer et al., 1998). La presencia de sangre y moco en heces indica una participación cólica o rectocólica. La distensión abdominal y la irritabilidad son síntomas inespecíficos que pueden deberse a múltiples causas, aunque pueden ser los primeros indicadores de la enfermedad, lo mismo que una curva de peso plana. Pueden objetivarse signos físicos y analíticos de malabsorción y detención de la curva de crecimiento. Todos ellos desaparecen al retirar de la dieta el alimento responsable, por lo que para su identificación es necesario realizar una meticulosa historia clínica.

Puesto que se trata de una situación autolimitada en el tiempo, no suele plantearse una prueba de provocación para su confirmación, cuando los signos clínicos son típicos, y no tienen otra explicación alternativa (p.e., una infección o una alteración metabólica). En caso de necesidad de confirmar el diagnóstico o bien su desaparición, la prueba de provocación debe hacerse con grandes precauciones y en un medio adecuado, preferentemente hospitalario, ya que las respuestas positivas pueden ser muy violentas, generalmente de aparición tardía, después de más de dos horas de la reintroducción del alimento, con vómitos, diarrea, somnolencia, hipotensión y leucocitosis neutrófila.

Cuando existe enteropatía asociada (enteropatía por proteínas alimentarias), cuya incidencia ha ido disminuyendo progresivamente (Vitoria et al., 1990) pueden observarse, por biopsia duodenoyeyunal, lesiones de la mucosa del intestino delgado, de características variables e inespecíficas. En la mayoría de los casos de niños no tratados se encuentra una atrofia parcial moderada o intensa de carácter parcheado, con infiltrado moderado de linfocitos intraepiteliales, pero no de eosinófilos. Menos frecuentemente puede observarse una atrofia subtotal como en la enfermedad celíaca inducida por gluten. Estas alteraciones revierten con una dieta exenta de leche de vaca o de otros alimentos responsables y reaparecen con su reintroducción.

## 2. Enfermedad celíaca

La Enfermedad Celíaca (EC) consiste en una intolerancia permanente a la gliadina y otras proteínas afines, que produce una enteropatía. Como consecuencia, se establece un defecto de utilización de nutrientes (principios inmediatos, sales y vitaminas) a nivel del tracto digestivo, cuya repercusión clí-

nica y funcional va a estar en dependencia de la edad y la situación fisiopatológica del paciente. Esta intolerancia es de carácter permanente, se mantiene a lo largo de toda la vida, y se presenta en sujetos genéticamente predispuestos a padecerla. La ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción temprana de estos cereales en la dieta de personas susceptibles, pueden ser factores de riesgo para su desarrollo. Un régimen estricto sin gluten conduce a la desaparición de los síntomas clínicos y de la alteración funcional, así como a la normalización de la mucosa intestinal.

La EC es un proceso autoinmune (Troncone y Auricchio, 2006) en el que concurren factores genéticos y ambientales, necesarios para que se exprese la enfermedad. Se ha encontrado una fuerte asociación entre los genes que codifican para moléculas HLA de clase II y la EC (Peña et al., 1978). En la mayoría de los pacientes celíacos la asociación principal es con DQ2 (DQA1\*05/DQB1\*02) y sólo en un pequeño grupo con DQ8 (DQA1\*0301/DQB1\*0302) (Sollid y Lie, 2005).

La expresión más característica y evidente de autoinmunidad en la EC es la presencia en el suero de los pacientes de anticuerpos anti transglutaminasa tisular 2 (TG2) (Dieterich et al., 1997). Las pruebas basadas en la cuantificación de IgA específica para esta enzima discriminan con precisión y eficiencia entre pacientes con EC y controles y pueden utilizarse para monitorizar el cumplimiento de la dieta.

La presencia de autoanticuerpos en sueros de pacientes celíacos, junto con la fuerte asociación con los productos de los genes HLA II y las características de inflamación local de la porción del yeyuno, apoyan la base autoinmune de la EC. Sin embargo, no se trata de una enfermedad autoinmune clásica, ya que los autoanticuerpos desaparecen y el daño tisular de la mucosa intestinal revierte completamente al eliminar el gluten de la dieta.

Las características clínicas de la EC difieren considerablemente en función de la edad de presentación. Los síntomas intestinales y el retraso del crecimiento son comunes en todos aquellos niños que hayan sido diagnosticados dentro de los primeros años de su vida. El desarrollo de la enfermedad en momentos posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales. Entre éstos destacan talla baja, retraso del desarrollo y de la pubertad, anemia ferropénica, hipoplasia del esmalte, osteopenia, calcificaciones occipitales bilaterales, artritis, etc., todos ellos relacionados con la presencia de gluten en la dieta (Polanco, 2005). Se han descrito numerosas asociaciones de EC con otras patologías, muchas con base inmunitaria, como dermatitis herpetiforme (considerada, realmente, como la enfermedad celíaca de la piel), déficit selectivo de IgA, diabetes mellitus tipo I o tiroiditis y hepatitis autoinmune, entre otras (Ruíz y Polanco, 2002). También la EC puede mantenerse clínicamente silente e, incluso, en situación de latencia con mucosa intestinal inicialmente normal, consumiendo gluten, en algunos sujetos genéticamente predispuestos. La malignización (linfoma intestinal) es la complicación potencial más grave y viene determinada por la presencia mantenida de gluten en la dieta, incluso en pequeñas cantidades (Bleiberg et al., 1998). Por tanto, una dieta estricta sin gluten constituye la piedra angular del tratamiento de la EC y debe ser recomendada durante toda la vida, tanto a los enfermos sintomáticos como a los asintomáticos.

Una anamnesis detallada unida a un examen físico cuidadoso permite establecer el diagnóstico de sospecha en aquellos pacientes que cursan con sintomatología convencional. En estos casos es reco-

mendable la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana recombinante de clase IgA y de una IgA sérica total, dada la alta frecuencia con la que los enfermos celíacos asocian un déficit selectivo de IgA. Cuando los marcadores serológicos estén aumentados, es imprescindible la realización de una biopsia intestinal a nivel duodeno-yeyunal (precedida de un estudio de coagulación normal), para confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca (Polanco et al., 2006). En pacientes sintomáticos, la desaparición de los síntomas en respuesta a la eliminación del gluten de la dieta no es suficiente para confirmar el diagnóstico. La determinación de alelos HLA-DQ tiene un importante papel complementario y es útil en la detección de familiares de pacientes con EC, ya que la ausencia de HLA-DQ2/DQ8 prácticamente excluye la posibilidad de EC.

El despistaje sistemático en la población general no está indicado, debiendo quedar limitado a grupos de riesgo, como familiares de celíacos confirmados, pacientes con diabetes mellitus tipo I, o niños con talla baja, entre otros.

La prueba de provocación con gluten es necesaria para confirmar el diagnóstico en todos aquellos casos en que existan dudas razonables del mismo y deberá realizarse con el paciente asintomático y bajo vigilancia médica. Nunca debe retirarse el gluten de la dieta como alternativa a la biopsia duodeno-yeyunal.

### 3. Gastroenteropatías eosinofílicas

Se conocen como gastroenteropatías eosinofílicas primarias a un grupo de enfermedades, cuya frecuencia va en aumento, que afectan selectivamente al tracto gastrointestinal, caracterizadas por una infiltración inflamatoria rica en eosinófilos, en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia (p.e., reacciones a fármacos, infecciones parasitarias o tumores malignos). En ellas se incluyen la esofagitis eosinofílica, la gastritis eosinofílica, la gastroenteritis eosinofílica, la enteritis eosinofílica y la colitis eosinofílica (Rothenberg, 2004). Son alergopatías con una patogenia mixta y compleja que participa de respuestas mediadas por IgE y respuestas de inmunidad retardada de tipo Th2. En estudios preclínicos se ha identificado el papel primordial de las quimiocinas interleucina-5 y eotaxina.

Estos pacientes no muestran síntomas o signos patognomónicos, ni pruebas en sangre para su diagnóstico. Concretamente, el recuento de eosinófilos en sangre periférica es normal en la mayoría de los pacientes. Habitualmente hay que recurrir a métodos más invasivos, fundamentalmente, endoscopia y biopsia y también a pruebas adicionales para descartar la posibilidad de gastroenteropatía eosinofílica secundaria a otros procesos.

Tampoco está claro si estamos ante una única enfermedad o bien ante un grupo de procesos heterogéneos unificados solamente por la aparición de eosinófilos en su histología. En algunos pacientes se han encontrado pruebas cutáneas positivas e IgE específica frente a antígenos alimentarios o inhalatorios, así como IgE sérica total elevada, pero pocas veces se ha demostrado que una alergia de tipo inmediato sea causa, aunque no exclusiva, de la enfermedad. En ellos, podría explicarse por el estímulo antigénico permanente que causaría degranulación mastocitaria y quimiotaxis de eosinófilos, tal como se observa en pacientes asmáticos. La mejoría clínica e histológica observada en algunos de estos casos tras la supresión de los alimentos sensibilizantes apoyaría esta hipótesis (Martín-Muñoz et al., 2006). Sin embargo, esta explicación no es aplicable a los pacientes no alérgicos, ni a otros que,

aunque lo sean, no mejoran ni clínica, ni histológicamente tras la supresión de los alimentos sensibilizantes, si no se asocian corticosteroides.

Las dos formas mejor caracterizadas son la esofagitis y la colitis eosinofílicas. La primera suele asociarse con frecuencia a la presencia de IgE específica para alimentos o inhalantes, pero prácticamente ningún paciente presenta signos clínicos de alergia inmediata (anafilaxia). Predomina en varones jóvenes y se caracteriza por la presencia de vómitos, dolor torácico o epigástrico o disfagia. Estos pacientes presentan reflujo gastroesofágico, pero su pH-metría suele ser negativa y no responden al tratamiento antirreflujo, pero sí a esteroides por vía oral. No se acompañan de afectación gástrica. La esofagoscopia y la biopsia, que muestra un elevado número de eosinófilos, son la clave diagnóstica.

Otra forma bien caracterizada es la llamada colitis eosinofílica, colitis alérgica o, mejor, proctocolitis alérgica, que afecta predominantemente a recién nacidos y lactantes durante los primeros meses de vida. Se presenta como una diarrea mucosanguinolenta o rectorragia, en ausencia de fisura rectal o gastroenteritis infecciosa. La rectosigmoidoscopia muestra una mucosa eritematosa, con o sin pérdida del patrón vascular, ulceraciones o sangrado. A veces puede tener un aspecto granular, sugestivo de hiperplasia nodular linfoide. Lo mismo que en la enteropatía por proteínas alimentarias, las lesiones suelen alternar con zonas de mucosa normales (lesión parcheada) (Armisen et al., 1996). El principal hallazgo histológico es un infiltrado de eosinófilos, que parecen ser los responsables directos de la lesión tisular, pero se desconoce la causa última que provoca esta infiltración y activación. Su comienzo ocurre poco después de la introducción de leche de vaca o, más raro, de otras proteínas (soja), y puede ser de carácter agudo, a las pocas horas del inicio de la alimentación con el alimento responsable. Otras veces existe un intervalo más prolongado entre la introducción de leche de vaca y el comienzo de los síntomas. También puede presentarse en niños con lactancia materna exclusiva, por paso del antígeno a través de la leche materna; en estos casos, los síntomas pueden ser más leves y de comienzo más tardío. Es excepcional encontrar IgE específica frente a estos alimentos, por lo que también podría incluirse en el síndrome de enterocolitis por proteínas alimentarias, descrito más arriba.

#### **4. Otras situaciones de adscripción dudosa: cólico del lactante**

Existen diversos procesos, como el reflujo gastroesofágico recurrente (Lacono et al., 1996), el cólico del lactante (Hill et al., 1995), algunos tipos de estreñimiento (Lacono et al., 1998), síndrome de colon irritable (Simonato et al., 2001) o cuadros de hemorragias ocultas en heces que en algunas ocasiones se han atribuido a alergia alimentaria.

### **Dieta de eliminación como tratamiento de la alergia alimentaria**

El único tratamiento eficaz comprobado de la alergia alimentaria, cualquiera que sea su patogenia, es evitar el contacto y la ingestión del alimento sensibilizante, mediante una dieta de eliminación estricta. Se ha comprobado que las dietas de eliminación conducen a la pérdida de reactividad a muchos alimentos (desarrollo de tolerancia clínica), después de uno o dos años, en alrededor de un tercio de los niños y adultos con alergia alimentaria mediada por IgE (García Ara, 1999) (Sampson, 1999).

La dieta de eliminación debe instaurarse y realizarse con las debidas precauciones, especialmente si la restricción afecta a varios alimentos o grupos de alimentos. Su instauración es comparable a la prescripción de un medicamento, ya que siempre conlleva una relación beneficio-riesgo en equilibrio inestable. En consecuencia, deben tomarse las medidas diagnósticas adecuadas antes de instaurar dietas especiales. Es fundamental una identificación precisa de los alérgenos responsables, no sólo para conseguir la desaparición de los síntomas con su eliminación, sino también para evitar restricciones innecesarias de alimentos. Lamentablemente, con demasiada frecuencia se han indicado dietas de eliminación amplias, basadas sólo de una historia clínica, pruebas habituales de hipersensibilidad (p.e.: pruebas cutáneas y RAST) o métodos con poco o ningún fundamento (test de citotoxicidad, complejos inmunes frente a alimentos, IgG o IgG4 específica) con el riesgo de conducir al paciente a una malnutrición grave o al retraso en el diagnóstico de enfermedades graves subyacentes.

### 1. Planteamiento de una dieta terapéutica de eliminación

El establecimiento y mantenimiento de una dieta de eliminación debe seguir los siguientes pasos:

- 1º. Identificación cierta de las sensibilizaciones alimentarias responsables en ese momento del o de los cuadros clínicos que sufre el paciente. Es decir, un diagnóstico de seguridad, basado en los datos y procedimientos comentados anteriormente.
- 2º. Instauración de la dieta de eliminación necesaria. La dieta de eliminación debe cumplir dos funciones: retirar todos los alérgenos sensibilizantes responsables de síntomas, incluyendo recomendaciones sobre otros alimentos con una potencial reactividad cruzada que pudieran consumirse (Crespo y Rodríguez, 2003), y proporcionar una alimentación nutricional adecuada.
- 3º. Asegurar una buena colaboración, tanto del paciente, como de los padres, educadores, etc., en la realización de la dieta de eliminación.
- 4º. Comprobación periódica de instauración de tolerancia, en el niño pequeño cada 6 a 12 meses, en general, variando según las características clínicas y el alimento implicado. Esta verificación es importante para establecer si es necesario continuar con una dieta exenta o, si el alimento es tolerado, para agregarlo de nuevo en la dieta de una forma segura.

### 2. Problemas de la dieta de eliminación

Cuatro grupos principales de problemas pueden surgir al realizar una dieta de eliminación: problemas nutricionales, problemas de cumplimiento, problemas psicosociales y problemas a la reintroducción de un alimento que se había suprimido.

#### 1º. Problemas nutricionales.

Los efectos sobre la nutrición del niño pueden ser importantes, en especial cuando la dieta afecta al lactante o deben retirarse alimentos básicos (Modifi, 2003). Por ello, cuando se instaura una dieta de eliminación, es imprescindible considerar, desde el punto de vista nutricional, dos aspectos:

- a) Conocimiento de las necesidades nutricionales básicas:
  - calorías y proteínas: valoración de la velocidad de crecimiento del niño sujeto a dieta de eliminación.



- vitaminas y minerales: debe recomendarse un suplemento si la ingesta de un nutriente representa menos de los dos tercios de las necesidades diarias recomendadas (RDA) y no se ha podido incrementar su ingesta por la modificación de la dieta. Los suplementos vitamínicos y minerales deben escogerse en base a las necesidades del individuo. Está demostrado que las dosis muy grandes no son necesarias.

b) Establecer la situación nutricional del paciente. Las dietas de eliminación estrictas pueden ocasionar deficiencias en individuos de cualquier edad. Debido a que el niño en crecimiento es el más susceptible a una deficiencia dietética causada por una dieta restrictiva, es fundamental controlar la situación nutricional de estos pacientes. Antes de asegurar que una dieta restrictiva ha afectado al crecimiento del niño, debe concretarse cual es el crecimiento esperado para ese niño, de acuerdo con los patrones de crecimiento establecidos. La forma más fácil de controlar el crecimiento de lactantes y niños con alergias alimentarias es un seguimiento frecuente de su curva de crecimiento en tablas apropiadas, observando especialmente la velocidad de crecimiento.

En la prevención de estas posibles alteraciones y para asegurarse de que la dieta prescrita es la adecuada desde el punto de vista nutricional, es aconsejable la opinión de un especialista en nutrición. Al mismo tiempo es fundamental la información y educación de la familia.

## 2º. Problemas de cumplimiento

El número y tipo de alimentos a eliminar influye considerablemente sobre el seguimiento y cumplimiento de una dieta de eliminación. Cuando el paciente es alérgico solamente a un alimento no esencial, como, por ejemplo, el plátano o el melocotón, su supresión es, ciertamente, un inconveniente, pero fácil de realizar. En cambio, si se está ante un niño alérgico a un alimento fundamental, como huevo, leche o trigo, su eliminación de la dieta puede ser difícil.

El cumplimiento de una dieta de eliminación no sólo lleva implicada la colaboración del paciente, sus padres y su entorno inmediato, sino también de otros niveles de la sociedad. Es necesaria una educación sanitaria en todos ellos, junto con apoyo y supervisión continuada (Martín Esteban, 1999).

a) Información de la familia y del niño, proporcionada a la situación del proceso. Hay que instruir adecuadamente a cada paciente, teniendo en cuenta su edad, tipos de alérgenos alimentarios, alimentos con posible alergenidad cruzada, intensidad de la sensibilización y características de la historia clínica.

Deberían abordarse aspectos relativos a:

- Conocimiento de la enfermedad y su tratamiento.
- Alimentos a evitar y alimentación de sustitución. Cuando el paciente esté en situación estable, reintroducir paulatinamente (bajo condiciones adecuadas) otros alimentos de la misma familia que aquél inicialmente implicado. Suele ser posible sin problemas, aunque las pruebas cutáneas sean positivas (ej.: legumbres, algunos pescados), ya que, como se ha comentado anteriormente, los datos clínicos pueden no ir paralelos con los datos inmunológicos de reactividad cruzada entre alérgenos. Además, la mayoría de los pacientes sólo son alérgicos a uno o muy pocos alimentos, por lo que las dietas restrictivas amplias son raramente necesarias.
- Existencia de fuentes ocultas de estos alimentos, es decir, alimentos empleados como ingredientes o aditivos de otros (p.e., ovalbúmina, proteínas lácteas, soja, altramuz, etc.). Cuando se usen

alimentos preparados comercialmente, el paciente o sus padres deben leer las etiquetas con sus listas de ingredientes, comprendiendo su significado. Cuando tengan dudas, contactarán con el fabricante para asegurarse si ciertos alérgenos están o no presentes. Este control personal del etiquetado debe ser permanente, incluso para alimentos consumidos habitualmente, ya que los ingredientes de muchos productos pueden cambiar a lo largo del tiempo.

Otro problema de fuentes ocultas que se observa con cierta frecuencia es la presencia de "contaminantes cruzados" en alimentos procesados, como consecuencia de utilizar utensilios o maquinaria no suficientemente limpios (Gern et al., 1991). Algunos fabricantes añaden en las etiquetas de sus productos manufacturados la frase "puede contener...", para alertar a los consumidores sobre una posible contaminación cruzada.

Actualmente se están desarrollando técnicas suficientemente sensibles para detectar pequeñas concentraciones de proteínas alimentarias que pueden ser muy útiles para el estudio de alimentos considerados como "seguros" a los que el paciente reacciona. Cuando un paciente reaccione ante un alimento que no debería causar una reacción alérgica, él mismo o sus familiares deben tener la precaución de guardar una porción para que pueda ser analizada en un laboratorio capaz de medir pequeñas cantidades de proteínas alimentarias contaminantes.

Finalmente, el paciente y su entorno deben estar perfectamente informados de las consecuencias de las transgresiones, incluso mínimas, como, por ejemplo, la exposición a humos o vapores de cocinar alimentos a los que el paciente está sensibilizado.

Tanto en los aspectos citados, como en los que se mencionarán más adelante, son de inestimable valor, a nivel informativo y educacional, las asociaciones de pacientes o familiares. En España existe desde hace algunos años la Asociación Española de Alérgicos a Alimentos y Látex, llamada anteriormente Asociación Española de Padres y Niños con Alergia a Alimentos (AEPNAA, <http://www.aepnaa.org/>).

b) Precauciones en comedores de colegios y restaurantes. El personal de los colegios debe estar suficientemente informado sobre intolerancias y alergias de los alumnos, así como de las consecuencias de la trasgresión de las dietas de eliminación. Igualmente deben ser informados si algo ocurre en relación con la ingestión de alimentos en su local. Esta información debe aplicarse de la misma manera a los restaurantes públicos.

Los restaurantes y otros lugares públicos de comidas suponen un ambiente de alto riesgo para muchos pacientes alérgicos a alimentos. Debe aconsejarse a los pacientes que, cuando pregunten a los empleados de estos sitios sobre la composición de los platos solicitados, sean muy exigentes y concretos acerca de sus alergias alimentarias específicas. El paciente debe aclarar la gravedad de su alergia y, si no queda satisfecho con las explicaciones proporcionadas por el camarero, debe insistir en hablar con el jefe de cocina. Si permanece con dudas, la mejor estrategia es no ordenar el plato en cuestión.

c) Legislación y control administrativo: etiquetado y control de la producción de alimentos. Todos los ingredientes, a cualquier concentración, deberían reseñarse en el etiquetado. La legislación española actual, mediante el Real Decreto 2220/204 (MSC, 2004) por el que se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo (UE, 2003) y disposiciones relacionadas, cubre un amplio abanico de posibilidades de control del etiquetado en relación con las aler-

gias alimentarias. Sin embargo, esta Directiva sólo se aplica a ingredientes añadidos intencionadamente, pero no a residuos que puedan aparecer accidentalmente, por contacto o contaminación cruzada, principalmente en las cadenas de producción y distribución.

d) Fabricantes y distribuidores: deben llevar un control de posibles contaminaciones con otros alimentos durante la fabricación y el procesamiento o el almacenamiento y manipulado posterior (p.e., uso de los mismos contenedores). Es aconsejable el autocontrol del contenido de determinados alimentos respecto a los alimentos altamente alergénicos. El etiquetado debe ser legible e inteligible para los consumidores. Alertar llamativamente de cambios en el contenido (añadido o retirada de ingredientes). Por otra parte, debe informarse a los fabricantes de lo que puede ocurrir cuando se consumen productos con defecto de etiquetado o de control y comunicarles cualquier suceso ocurrido con sus productos.

e) Todo el personal sanitario debe conocer riesgos que puede haber en determinadas situaciones, p.e., la posibilidad de un ataque de asma por la inhalación de vapores de pescado, legumbres, etc., o el mayor riesgo de una reacción adversa a látex en pacientes que presentan problemas con determinadas frutas (aguacate, plátano, kiwi, etc.).

f) Existen, además, situaciones especiales de riesgo, como son:

- pacientes con asma inestable sensibilizados a alimentos. Cualquier mínima trasgresión puede, además, agravar su asma.
- niñeras, puericultoras, abuelos y otras personas al cuidado del niño: deben recibir una información y formación sobre el problema y sobre su actuación, si fuera necesaria.
- adolescentes: muchos pacientes muestran en esta etapa de la vida situaciones de rebeldía o indiferencia ante una dieta estricta de eliminación, estando proclives a transgresiones fáciles. La labor de los familiares e, incluso, de las amistades, ayudará sensiblemente a su superación.

### 3º. Problemas psicosociales.

El paciente con alergia alimentaria necesita una educación y apoyo continuado para sobrellevar su situación. Esta necesidad es más evidente cuando, además, se han producido cuadros de asma grave o de anafilaxia.

Sin embargo, el profesional sanitario, en su actuación, debe procurar en todo momento no inducir angustia en el paciente o su familia. Deben prevenirse situaciones de sobreprotección, con las posibles alteraciones de la relación familiar que pudieran producirse.

En el caso del niño alérgico, el exceso de preocupación injustificada por parte de los padres se refuerza, si no se ha hecho una validación correcta (provocación) de los datos sugeridos por la historia o los estudios de laboratorio. En casos extremos, esta preocupación excesiva puede presentarse como un síndrome de "Münchhausen por poderes", lo que podría considerarse como una situación de maltrato infantil (Warner y Hathaway, 1984).

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes del enorme trabajo y sobrecarga emocional que recae sobre los pacientes y sus familias cuando se prescribe una dieta de eliminación. El tiempo necesario para comprar alimentos y preparar estas comidas especiales aumenta considerablemente, comer en restaurantes se hace muy difícil o, en algunos casos, imposible, y, con frecuencia, hay que reducir

las comidas en casa de los amigos o en la escuela. Igualmente, el presupuesto destinado a alimentación aumenta sensiblemente.

#### **4º. Problemas de la reintroducción.**

Es posible que cuando un paciente llega a tolerar clínicamente un alimento muestre cierta dificultad, cuando no una clara animadversión, para aceptar los alimentos suprimidos durante años. A veces, este rechazo depende de la existencia de otras reacciones adversas al alimento no mediadas por IgE (p.e. dieta de PLV y déficit secundario de lactasa).

Por otra parte, en algunos individuos con pruebas cutáneas positivas, pero sin síntomas aparentemente relacionados con la administración del alimento sensibilizante, y sometidos, sin comprobación por provocación, a dieta de eliminación prolongada, la reintroducción del alimento se ha seguido de la aparición de síntomas violentos, completamente diferentes de aquéllos por los que se instauró la dieta (Larramendi et al., 1992).

Es posible que, durante el período de eliminación del alimento sensibilizante, tal vez debido a mínimos u ocultos contactos con el alérgeno, aumente el grado de sensibilización, transformando en sintomática una sensibilización anterior asintomática.

### **3. Dieta de sustitución en alergia alimentaria**

En general, siguiendo las indicaciones mencionadas anteriormente, es posible seguir de forma correcta una dieta de eliminación en el paciente con alergia alimentaria. Existen algunas circunstancias en que se impone recurrir a productos de sustitución especiales. Este es el caso de la alergia a PLV en el lactante.

Si el niño recibe lactancia materna, ésta deberá ser mantenida el mayor tiempo posible y, mientras tanto, la madre deberá suprimir de su dieta la leche de vaca, derivados y otros alimentos que puedan contener PLV.

Cuando el niño no recibe lactancia materna, la leche de vaca o fórmulas derivadas constituyen el único o principal alimento durante los primeros seis meses de vida y sigue siendo de importancia capital en los primeros años del niño. Si, por alergia correctamente demostrada, está indicada una dieta exenta de leche de vaca, deberá utilizarse una fórmula sin proteínas vacunas. En estos casos es necesario recurrir al empleo de fórmulas de sustitución.

Se puede optar por fórmulas con otra fuente proteica intacta (soja), fórmulas hidrolizadas (de lactosuero, de caseína, de caseína más lactosuero, de soja más colágeno de cerdo) o fórmulas elementales a base de aminoácidos, tal como recomienda el documento de posición de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (Martín Esteban et al., 1998a). Más recientemente, el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría elaboró un informe con las recomendaciones a seguir sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a PLV (Ballabriga et al., 2001).

La prolongación de la lactancia materna es el mejor método de prevención y tratamiento de las reacciones adversas a PLV. Sólo deberá recurrirse a fórmulas especiales cuando aquélla deba suplementarse o no pueda llevarse a cabo.

Las fórmulas hidrolizadas (FH) deben ser únicamente utilizadas cuando existan indicaciones claras. Cada tipo de FH tiene su especial indicación: a) Dietas semielementales (DSE) en el tratamiento de la alergia a PLV, bien de tipo inmediato o no inmediata, así como en la prevención primaria de la alergia a PLV en niños de alto riesgo atópico. b) Las fórmulas extensiva o ampliamente hidrolizadas podrían ser el sustituto adecuado de las DSE en niños con alergia inmediata a PLV, cuando pueda disponerse de una lactosa no contaminada con PLV o se demuestre que esa posible contaminación no influye en la tolerancia y evolución a largo plazo (Fiocchi et al., 2004). c) Las fórmulas parcialmente hidrolizadas están contraindicadas en el tratamiento de cualquier forma de alergia inmediata a PLV, o de enterocolitis y enteropatía por leche de vaca y su eficacia en la prevención primaria de la alergia a PLV está por demostrar.

Aunque la mayoría de niños que reciben FH presentan un crecimiento y desarrollo normal, se ha descrito problemas nutricionales diversos por lo que es necesario un estrecho seguimiento de los pacientes mientras dure su utilización. Por la especial composición de las FH (alta osmolaridad y carga renal osmolar, diferencias en el grado de dextrosa-equivalente, inducción de alteraciones en la secreción de hormonas gastrointestinales, etc.) su manejo debe ser cuidadosamente controlado.

Las fórmulas de soja (FS) pueden utilizarse en el tratamiento de la alergia inmediata a PLV en todas sus manifestaciones, salvo las digestivas en lactantes. No están indicadas con fines preventivos. La presencia de manganeso, aluminio y fitoestrógenos en su composición requiere estudios a largo plazo que documenten la falta de efectos adversos. Con respecto a estos últimos, no parece que la ingesta de FS produzca efectos adversos significativos respecto al crecimiento, desarrollo o reproducción (ESPGHAN, 2006).

Las dietas elementales están únicamente indicadas en los casos de alergia a PLV que no toleran las fórmulas alternativas (FH, FS).

No es aceptable la leche de otros mamíferos (cabra, oveja) por la homología existente con la leche de vaca (Martorell et al., 2004).

## **Evolución de la alergia alimentaria**

Es difícil prever la evolución de la alergia alimentaria. Algunos estudios muestran que la alergia de tipo inmediato a alimentos tiende a remitir antes en aquellos pacientes cuya sintomatología empieza en los primeros años de vida que cuando lo hace con posterioridad. Es más probable que los niños pequeños se hagan tolerantes con mayor facilidad que los niños mayores y los adultos. La reactividad clínica desaparece en la tercera parte de los casos, aproximadamente, tras uno o dos años de dieta exenta, siempre que el alérgeno responsable haya sido identificado y eliminado correctamente (Sampson, 1999). La positividad de la prueba cutánea o el grado de IgE específica en suero no predice que pacientes pueden perder su reactividad clínica. Tampoco la gravedad de la reacción inicial es un índice de persistencia de la situación.

En cambio, el grado de cumplimiento de la dieta y el tipo de alimento sensibilizante influyen considerablemente en la evolución.

Determinados alimentos, como la leche de vaca o el huevo se toleran antes, mientras que en otros, como el pescado, leguminosas y frutos secos, la intolerancia clínica puede persistir durante muchos

años o, incluso, para siempre (García Ara et al., 1996). Sin embargo, las excepciones individuales son numerosas.

La aparición de tolerancia clínica a un alimento (prueba de provocación negativa) no suele acompañarse de una desaparición de la IgE específica, ya que ésta pueden detectarse por prueba cutánea o en suero en aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes tolerantes. Por ello, la persistencia o desaparición de manifestaciones clínicas, debe confirmarse a intervalos regulares (cada 6 a 12 meses en el niño pequeño, según la intensidad de la sensibilización y la situación clínica previa) mediante prueba de provocación controlada en medio hospitalario.

La mayor parte de las alergias alimentarias gastrointestinales, típicas del lactante, como las enteropatías por proteínas alimentarias, son autolimitadas y desaparecen durante los primeros dos o tres años de vida. Sin embargo, la enfermedad celíaca, por su carácter mixto de enfermedad autoinmune y enteropatía alimentaria es permanente y la dieta exenta de gluten debe hacerse de por vida. Respecto a las gastroenteropatías eosinofílicas que se observan con frecuencia en adultos y cada vez más casos en niños y adolescentes, no hay datos suficientes de seguimiento a largo plazo para establecer un pronóstico fiable.

Se ignoran los mecanismos que actúan en la producción de tolerancia, pero podrían estar relacionados con un aumento de la maduración intestinal, con mejor regulación de la absorción, así como la maduración de la respuesta inmune con un estímulo suficiente de las células T reguladoras. También podría influir en la resolución las regiones específicas del alérgeno (epitopos) a los que se une la IgE. Así, en alergia a leche o a huevo se ha observado que la existencia de IgE específica frente a epitopos de aminoácidos secuenciales se asocian más a situaciones de alergia persistente que cuando la IgE específica está dirigida frente a epitopos conformacionales, dependientes de la persistencia de la estructura cuaternaria de la proteína alérgica (Vila et al., 2001) (Cooke y Sampson, 1997).

## Prevención de la alergia alimentaria

### 1. Prevención primaria: acciones encaminadas a la disminución de su prevalencia

Consiste en la aplicación de medidas encaminadas a evitar la sensibilización a alérgenos alimentarios y el desarrollo de las manifestaciones alérgicas subsecuentes a dicha sensibilización. Es una de las primeras acciones dentro de las medidas de prevención encaminadas a la reducción de las enfermedades alérgicas, ya que la alergia a alimentos, junto con la dermatitis atópica (a menudo asociadas) suponen las primeras manifestaciones de atopia en el niño, y suelen preceder a las manifestaciones respiratorias en etapas posteriores de la vida, lo que es conocido como la "marcha alérgica". Se denomina "marcha atópica," "marcha alérgica" o "carrera atópica" a la secuencia de aparición de determinadas enfermedades consideradas alérgicas (dermatitis atópica, alergia a alimentos, asma), que se inician durante los primeros meses de vida y se siguen y desarrollan a lo largo de la edad escolar, adolescencia y edad adulta (Alonso, 2006).

Dada la especial prevalencia de la alergia alimentaria en el niño y, más aún, en el niño pequeño, parece deseable una actuación preventiva en esta época de la vida. Se dispone de suficiente eviden-

cia sobre la importancia que en pacientes con alto riesgo atópico pueden tener los primeros contactos (cantidades mínimas o administración esporádica) con el alimento. Por ello, una actuación preventiva eficaz deberá basarse en dos aspectos:

1) La identificación precoz, perinatal, de los sujetos de alto riesgo atópico.

2) La instauración de unas normas dietéticas destinadas a evitar el contacto esporádico o con dosis mínimas de alimentos potencialmente sensibilizantes.

1. Métodos para predicción y detección precoz de alergopatías. No existe un procedimiento eficaz para la predicción de alergopatías. En la actualidad, la identificación del recién nacido de riesgo atópico se basa fundamentalmente en dos parámetros: la presencia de historia familiar (padres y hermanos) de atopía y la determinación de niveles de IgE en sangre de cordón umbilical, ambos con baja sensibilidad y especificidad (Martín Esteban et al., 1998b) (Hansen et al., 1993). Sin embargo, mientras no se disponga de marcadores genéticos que permitan la identificación de familias de riesgo, debemos aprender a realizar y confirmar una historia clínica familiar de atopía, para instaurar medidas de prevención, a pesar de su baja especificidad y su menos que ideal sensibilidad. La consideración de una historia familiar de atopía en familiares de primer grado (padres y hermanos) puede ser útil en la selección de población para instaurar medidas de prevención (Zeiger, 2003). Clásicamente, se ha descrito un riesgo entre un 20-40 % si sólo uno de los padres es atópico, 40-60 % si ambos padres son atópicos, y puede llegar hasta un 80 % si los dos padres presentan la misma enfermedad alérgica (Bousquet y Kjellman, 1986).

2. Instauración de normas dietéticas. Se han propuesto diversas actitudes para reducir la incidencia de alergopatías, como prolongar la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, dieta en la madre de los alimentos más alergénicos, uso de fórmulas "hipoalérgicas", fundamentalmente hidrolizados amplios de proteínas de leche de vaca, retraso en la introducción de alimentos sólidos potencialmente alergénicos, reducción en la exposición a los ácaros del polvo doméstico, a los animales (mascotas) y al humo del tabaco, así como la asistencia a guarderías con su correspondiente riesgo de infección (Zeiger, 2003). Es difícil la valoración y comparación de los resultados de estos programas, debido a la gran variabilidad en el diseño de los protocolos y en los criterios de diagnóstico utilizados (Muraro et al., 2004).

El empleo combinado de estas medidas ha dado buenos resultados en algunas investigaciones, pero no en otras (Martorell et al., 2007). Su aplicación y valoración están muy limitadas por la mala sensibilidad y especificidad de los marcadores de riesgo atópico disponibles, la dificultad en conseguir una desalergenización alimentaria y ambiental correcta, los niveles de cumplimiento de la familia y cuidadores, la falta de conocimientos y compromisos por parte de la sociedad y el alto coste de estas medidas.

Es posible que los cambios cuantitativos y cualitativos en la alimentación ocurridos en los últimos decenios puedan haber contribuido al aumento observado de las enfermedades alérgicas, sobre todo en los países accidentalizados. La dieta moderna está dominada por alimentos que han sido procesados, modificados, almacenados y transportados a grandes distancias, a diferencia de la dieta tradicional, constituida por alimentos producidos y comercializados localmente y consumidos poco tiempo después. Al mismo tiempo, han cambiado los tipos de alimentos consumidos, así como su contenido

en algunos nutrientes. Se ha especulado sobre la posibilidad que la dieta baja en antioxidantes (Seaton et al., 1994) o un desequilibrio en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (Black y Sharpe, 1997) influyan sobre la aparición de alergopatías. Sin embargo los estudios realizados en estas direcciones muestran resultados diversos y contradictorios (Devereux, 2006).

Por otra parte, la importancia que el desarrollo de una adecuada microflora intestinal en el lactante parece tener en la prevención de alergopatías (Bjorksten et al., 2001), ha justificado el empleo de probióticos y de prebióticos para la regulación de dicha flora. Algunos estudios que han utilizado *Lactobacillus rhamnosus*, una de las pocas especies bien caracterizadas aisladas de la flora intestinal humana, han tenido éxito en la reducción de la incidencia de dermatitis atópica hasta los 4 años de edad, pero sin efecto sobre la sensibilización a alimentos (Kalliomäki et al., 2003). Una acción similar sobre dermatitis atópica se ha observado con el empleo de prebióticos (mezcla de fruto y galactooligosacáridos) (Moro et al., 2006).

## 2. Prevención secundaria de la alergia alimentaria

La realización de una dieta de eliminación correcta del o de los alimentos responsables, con todas las consideraciones hechas en el capítulo correspondiente, constituye la auténtica prevención secundaria de la alergia alimentaria. Únicamente, existe un aspecto sobreañadido a tener en cuenta, como es evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones en el paciente alérgico al contacto con nuevos alimentos. Hacia ese fin se dirigen las normas a seguir en la alimentación complementaria del lactante con alergia a leche de vaca.

En los lactantes con historia clínica positiva de alergia alimentaria (en general, alergia a leche de vaca) es aconsejable realizar modificaciones en la pauta de introducción de nuevos alimentos en su alimentación (Mofidi, 2003). Durante los primeros seis meses de vida debe promocionarse la lactancia materna exclusiva, suplementada o sustituida, si fuera necesario, por una fórmula de hidrolizado amplio de PLV, como se ha indicado anteriormente.

Los alimentos sólidos se retrasarán hasta los 6 meses de edad o hasta cuando el niño los acepte. Los nuevos alimentos se introducirán por separado, con raciones repetidas diariamente, con un intervalo aproximado de dos semanas entre cada uno, para poder identificar cualquier problema que pudiera aparecer. Después de este periodo, el alimento pasa al puré o papilla básica y se mantiene en contactos habituales de un par de veces en semana. Nunca se darán a probar de forma esporádica alimentos que no estén ya introducidos en la dieta.

La selección de los alimentos se hará en base a los datos de la historia personal y familiar. Una buena elección para comenzar son las papillas de cereales para lactantes (arroz, avena), cuya textura puede adaptarse fácilmente a los gustos del niño. A continuación pueden introducirse tubérculos y similares (patata, zanahoria), seguidos de frutas (manzana, pera, plátano, ciruela, melocotón y albaricoque). Posteriormente, vegetales verdes (espinaca,...), cereales (arroz, trigo) y, por último, carnes (pollo, pavo, ternera, cordero, cerdo).

Los alimentos considerados como más alergénicos (huevo, legumbres, frutos secos, pescado, crustáceos y moluscos), se introducirán a partir de los dos años de edad (Zeiger, 2003). Para el huevo, se comenzará con yema cocida, después clara cocida, tortilla bien pasada, tortilla moderadamente cua-



jada y, finalmente, merengue. Respecto a las legumbres, se comenzará con judías, después garbanzo, por último lenteja y guisante. A partir de los tres años se darán pescados, empezando por pez espada, bonito, atún, después lenguado y otros peces planos y, por último, bacalao y merluza. Tampoco los frutos secos (cacahuete, almendra, avellana, etc.) se darán antes de los tres años.

## Posibilidades futuras

La profundización en los conocimientos de los alérgenos alimentarios, así como de los mecanismos inmunitarios implicados en las reacciones alérgicas, están contribuyendo de forma prometedora a nuevas formas de diagnóstico y terapéutica, con sus implicaciones sobre la prevención, de la alergia alimentaria.

### 1. Avances en el diagnóstico

Entre los avances en diagnóstico, el aumento de la precisión analítica permite una mejor correlación entre los datos clínicos y los valores de IgE específica y de pruebas cutáneas, pudiendo, incluso, calcular la posibilidad de establecimiento de tolerancia, evitando pruebas de provocación. No obstante, es necesario analizar los parámetros de variabilidad que se observan en las diferentes publicaciones (Shek et al., 2004), a fin de conseguir una interpretación válida para la población general.

También se ha observado que la presencia de IgE específica para determinados epitopos (principalmente de tipo secuencial) de algunos alérgenos está en relación con una mayor persistencia de la sensibilización y manifestaciones clínicas frente al alimento en cuestión (Vila et al., 2001). Estos datos parecen indicar la importancia del diferente reconocimiento de los epitopos alérgicos, lo que puede ser útil en el establecimiento de un pronóstico de la evolución y predicción del desarrollo de tolerancia clínica en la alergia alimentaria mediada por IgE.

La utilización de alérgenos recombinantes, de gran pureza y especificidad, aunque tal vez con menor sensibilidad que los alérgenos naturales, puede suponer un valioso complemento en diversas situaciones como son: la simplificación en el diagnóstico de las alergias alimentarias, el establecimiento y justificación de las frecuentes reacciones cruzadas, la identificación selectiva del o de los alérgenos responsables, o la valoración de la importancia de la sensibilización. Así, en el diagnóstico de alergia a alimentos vegetales en individuos con alergia a pólenes, el empleo de LTP recombinantes purificadas podría identificar a los pacientes con riesgo de reacción generalizada entre aquellos que presentan un síndrome de alergia oral (Scheuer et al., 2001).

Otras aproximaciones novedosas al diagnóstico de la alergia alimentaria, mediada o no por IgE, incluyen la utilización de las pruebas epicutáneas (patch-test) con alérgenos de alimentos, si bien aún necesitan una estandarización y valoración más completa (Turjanmaa et al., 2006). Son prometedores los estudios sobre producción de citocinas, tras estímulo con alérgeno, por linfocitos Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), por su importancia en el inicio y perpetuación de las alergopatías, así como de las citocinas asociadas a células T reguladoras (Treg), como son la IL-10 y el factor de crecimiento- $\beta$ , en relación con la aparición de tolerancia a alérgenos (Ostroukhova, 2005). También la identificación de eotaxinas y la determinación de marcadores de inflamación de eosinófilos, ayudarán a interpretar

situaciones como las gastroenteropatías eosinofílicas, aunque la utilidad de su aplicación clínica no está aún suficientemente valorada (Rothenberg, 2004).

Muy importante para la seguridad y el planteamiento de la dieta de eliminación será conocer cual es la dosis umbral de no tolerancia, es decir, la menor cantidad de ingrediente que puede producir síntomas leves, objetivables, en la mayor parte de pacientes sensibilizados (LOADEL, Lowest-Observed-ADverse-Effect Level), así como la dosis umbral de tolerancia (NOADEL, No-Observed-ADverse-Effect Level) y la relación entre ambas. Su dificultad es, por el momento, grande, ya que varían para cada alérgeno, en cada individuo e, incluso, en un mismo individuo, según las circunstancias que acompañen a la ingesta (p.e., ejercicio, ingestión de alcohol, de ácido acetilsalicílico, etc.) (Taylor et al., 2002) (Taylor et al., 2004). Dado los límites de detección de los métodos empleados o futuros, parece imposible plantear un nivel 0 de tolerancia.

## 2. Avances en terapéutica: terapias inmunomoduladoras

Se está utilizando la inmunoterapia convencional frente a pólenes en el tratamiento de algunas alergias alimentarias asociadas, por reactividad cruzada, a alergia polínica. Se ha observado que la inmunoterapia con extracto de polen de abedul mejora la alergia a manzana (Bolhaar et al., 2004), aunque los resultados no son constantes. La inmunoterapia subcutánea con extractos de alimentos naturales, concretamente con cacahuete, ha sido abandonada en sus estudios iniciales por la frecuente aparición de reacciones adversas de consideración (Nelson et al., 1997).

Más prometedores son los trabajos de desensibilización oral, administrando el alimento problema en pautas más o menos rápidas, con dosis progresivamente crecientes, con las que se puede alcanzar la tolerancia, al mismo tiempo que disminuye la tasa de IgE específica (Meglio et al., 2004) (Martorell, 2005).

Con el fin de conseguir una tolerancia eficaz y exenta de los peligros de la inmunoterapia convencional, están surgiendo nuevas estrategias de terapéutica inmunomoduladora, que incluyen aspectos como la inmunoterapia con proteínas mutadas, la inmunoterapia con péptidos y la inmunización con ADN, todas ellas dirigidas a disminuir las respuesta Th2 nociva.

Se han obtenido por ingeniería genética formas "hipoalérgicas" de los alérgenos mayores de proteínas de alimentos. Estas proteínas así mutadas han perdido su capacidad de unión a IgE, pero conservan su capacidad de interactuar con las células T (Ferreira et al., 1998). En algunos antígenos, como los alérgenos mayores del cacahuete, se han identificado y localizado sus epitopos de unión a IgE y a células T y se ha aislado, secuenciado y clonado el ADN que las codifica (Rabjohn, 1999). Así se han obtenido proteínas recombinantes que difieren en un único aminoácido dentro de la secuencia de epitopos para IgE. Con ello, se consigue que la proteína recombinante apenas fije anticuerpos IgE de pacientes alérgicos a cacahuete, pero estimula la proliferación de células Th1, de forma similar a las proteínas nativas del cacahuete, consiguiendo un descenso significativo de los síntomas en la provocación con cacahuete, en relación con un grupo control tratado con proteína nativa (Sampson, 2001) (Srivastava et al., 2002). Otra posibilidad de inducción de tolerancia frente a alérgenos alimentarios específicos es la vacunación con secuencias de ADN codificadoras de los alérgenos respectivos (Adel-Patient et al., 2001).

También puede conseguirse la inhibición de la unión de IgE con vacunas de péptidos superpuestos (de 10 a 20 aminoácidos de longitud) que conforman la secuencia completa de una proteína específica (Sampson, 2001).

Las células presentadoras de antígeno reciben todos los epitopos posibles para células T, pero los mastocitos no se activan, debido a que los pequeños péptidos no tienen suficiente longitud para puentear dos moléculas de receptores para IgE. La inmunoterapia con péptidos permite la formulación de vacunas frente a cualquier alimento, cuyos alérgenos mayores se conozcan, debido a que no es necesario localizar los sitios de unión a IgE de cada proteína del alimento, no se necesita mutar el ADN específico del alérgeno, ni se requiere producir la proteína recombinante (Pons et al., 2005).

Se están utilizando adyuvantes bacterianos para aumentar la eficacia de estas vacunas modificadas. Ciertas porciones del ADN bacteriano, conocidas como secuencias inmunoestimuladoras de oligodeoxinucleótidos (ISS-ODN) son potentes estimuladoras de las respuestas Th1. Estos componentes del ADN bacteriano activan las células presentadoras de antígeno, las células citotóxicas naturales y las células B, al mismo tiempo que estimulan la producción de citocinas Th1 (p.e., interferón-gamma). Se ha observado que las ISS-ODNs evitan, en modelos murinos de asma, la inflamación alérgica de las vías respiratorias (Kline et al., 1998). De la misma forma, la inmunoterapia con ISS-ODN podría prevenir el desarrollo de alergia a alimentos, pero no se ha investigado su capacidad de revertir una alergia alimentaria ya establecida (Frick et al., 2005).

Los anticuerpos anti-IgE monoclonales humanizados, administrados por inyección, son capaces de unirse a la IgE circulante, bloqueando su fijación a los receptores específicos de alta afinidad de las células efectoras (mastocitos), con lo que reducen respuestas alérgicas como las responsables del asma o de la rinitis estacional (Casale et al., 2001). Se ha comprobado que su administración a pacientes con alergia a cacahuete consigue un aumento significativo del umbral de tolerancia en prueba de provocación oral con cacahuete (Leung et al., 2003). Esta terapéutica puede ser útil para prevenir la aparición de reacciones debidas a una exposición accidental en individuos altamente sensibilizados, así como también permitir y complementar la inmunoterapia con proteínas alérgicas.

Las posibilidades de actuación futura son grandes y algunas se encuentran en fases avanzadas de investigación. Sin embargo, en relación con su aplicación clínica sistemática, todas estas formas de tratamiento, deben ser bien toleradas, de fácil administración y tener un precio asequible.

## Documentación básica

**EFSA.** (2004). **Agencia Europea de Seguridad Alimentaria.** Opinion of the Scientific Panel of Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes. Disponible en: [http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda\\_opinions/food\\_allergy/341.html](http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda_opinions/food_allergy/341.html).

**AFSSA.** (2002). **Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria.** "Alergias Alimentarias: estado de situación y propuestas de orientaciones". Disponible en: <http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/Allergies%20alimentaires%20vdef.pdf>.

**CODEx ALIMENTARIUS.** (1998). Informe de la 26ª Reunión del Comité del Codex sobre Etiquetado de los Alimentos. Proyecto de Recomendaciones para el Etiquetado de Alimentos que pueden causar Hipersensibilidad. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/meeting/005/W9087S/W9087S00.htm>.

- CODEX ALIMENTARIUS.** (2003). "Principios para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos". Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/008/y5819s/y5819s02.htm>
- Food and Drug Administration.** (2005). "Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food." Disponible en: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/alrgn2.html>
- Fundación americana del Asma y la Alergia.** Disponible en: [http://www.aafa.org/index\\_noflash.cfm](http://www.aafa.org/index_noflash.cfm).
- Jenkins, J.A., Griffiths-Jones, S., Shewry, P.R., Breiteneder, H., Clare Mills, E.N.** (2005). Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: an in silico analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 115. pp: 163-170.
- Johansson, S.G., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P.S., Lanier, B.Q., Lockey, R.F., Motala, C., Ortega Martell, J.A., Platts-Mills, T.A., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P. y Williams HC.** (2004). *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 113(5). pp: 832-836.
- OMS.** (2006). Nota informativa de la Red Internacional de Autoridades en materia de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN). "Alergias alimentarias". Disponible en: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_03\\_allergy\\_June06\\_sp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_03_allergy_June06_sp.pdf)
- Sampson, H.A.** (2004). Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 113. pp: 805-819.
- Sicherer, S.H., Teuber, S.** And Adverse Reactions to Foods Committee (2004). Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 114. pp: 1146-1150.
- Taylor, S.L.** (1999). Perspectivas para el futuro: nuevos problemas- alergenos alimentarios. FAO-Conferencia sobre Comercio Internacional de Alimentos a Partir del Año 2000: decisiones basadas en criterios científicos, armonización, equivalencia y reconocimiento mutuo. Disponible en: <http://www.fao.org/DOCREP/003/X7133M/x7133m03.htm>
- Swedish Food Sector.** (2005). Guidelines for: Management and labelling of food products with reference to Allergy and Intolerance. Disponible en: [http://www.li.se/dokument/branschfragar/Branschriktl\\_Allergi\\_Eng.pdf](http://www.li.se/dokument/branschfragar/Branschriktl_Allergi_Eng.pdf)

## Referencias

- AAAI. (1984). American Academy of Allergy and Immunology (Committee on Adverse Reactions to Foods). Adverse reactions to foods. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health: NIH Publication N.º. 84-2442. pp: 1-6.
- Aas, K. (1966). Studies of hypersensitivity to fish: clinical study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 29. pp: 346-363.
- Adel-Patient, K., Creminon, C., Boquet, D., Wal, J.M. y Chatel, J.M. (2001). Genetic immunisation with bovine beta-lactoglobulin cDNA induces a preventive and persistent inhibition of specific anti-BLG IgE response in mice. *International Archives of Allergy and Immunology*. 126. pp: 59-67.
- AESAN. (2005). Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. La alergia por anisakis y medidas de prevención. N.º 1, pp: 19-35.
- Alonso Lebrero, E. (2006). Evolución de las alergopatías en el niño: la "marcha atópica". *Anales de Pediatría Continuation of monograph*. 1(3). pp: 9-20.
- Alvarez, A.M., Fukuhara, E., Nadase, M., Adachi, T., Auki, N., Nakamura, R. y Matsuda, T. (1995). Four rice seed cDNA clones belonging to the alpha-amylase/trypsin inhibitor gene family encode potential rice allergens. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 59. pp: 1304-1308.
- Añíbarro, B., Caballero, M.T., García Ara, M.C., Díaz Pena, J.M. y Ojeda, J.A. (1992). Asthma with sulfite intolerance in children: a blocking study with cyanocobalamin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 90. pp: 103-109.
- Añíbarro, B., García-Ara, M.C., Martín Esteban, M., Boyano, T., Díaz Pena, J.M. y Ojeda, J.A. (1997). Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 78. pp: 213-216.

- Armissen, A., Sancho, B., Almaraz, E., Prieto, G. y Polanco, I. (1996). Colitis inducida por alérgeno alimentario. Presentación de 20 casos. *Anales de Pediatría*. 44. pp: 21-24.
- Ballabriga, A., Moya, M., Martín Esteban, M., Dalmau, J., Doménech, E., Bueno, M., et al. (Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría). (2001) Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el lactante y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Anales de Pediatría*. 54. pp: 372-379.
- Ballmer-Weber, B.K., Vieths, S., Luttkopf, D., Heuschmann, P. y Wüthrich, B. (2000). Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 106. pp: 373-378.
- Bernhisel-Broadbent, J., Dintzis, H.M., Dintzis, R.Z. y Sampson, H.A. (1994). Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 93. pp: 1047-1059.
- Beyer, K., Morrow, E., Li, X.M., Bardina, L., Bannon, G.A., Burks, A.W. y Sampson, H.A. (2001). Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 107. pp: 1077-1081.
- Bindslev-Jensen, C., Ballmer-Weber, B.K., Bengtsson, U., Blanco, C., Ebner, C., Hourihane, J., et al. (2004). Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 59. pp: 690-697.
- Bjorksten, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T. y Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 108. pp: 516-520.
- Black, P.N. y Sharpe, S. (1997). Dietary fat and asthma: is there a connection? *European Respiratory Journal*. 10. pp: 6-12.
- Blanco, C., Carrillo, T., Castillo, R., Quiralte, J., Cuevas, M. (1994). Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Annals of Allergy*. 73. pp: 309-314.
- Blanco, C., Quiralte, R., Castillo, R., Delgado, J., Arteaga, C., Barber, D. y Carrillo, T. (1997). Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99. pp: 308-313.
- Bleiberg, H., Duchateau, J., N'Koua, M., Gerard, B., Bron, D., Debusscher, L. y Stryckmans, P. (1998). Increased incidence of lymphomas and carcinomas in patients with coeliac disease. *European Journal of Cancer*. 34. pp: 592-593.
- Bock, S.A. (1987). Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 79. pp: 683-688.
- Bock, S.A. y Atkins, F.M. (1989). The natural history of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Bolhaar, S.T., Tiemessen, M.M., Zuidmeer, L., van Leeuwen, A., Hoffmann-Sommergruber, K., Buijzeel-Koomen, C.A., et al. (2004). Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clinical & Experimental Allergy*. 34. pp: 761-769.
- Bousquet, J. y Kjellman, N. (1986). Predictive value of tests in childhood allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 78. pp: 1019-1022.
- Boyano, T., García Ara, C., Díaz Peña, J.M. y Martín Esteban, M. (2002). Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 110. pp: 304-309.
- Breiteneder, H. y Clare Mills, E.N. (2005). Molecular properties of food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 115. pp: 14-23.
- Bush, R.K., Taylor, S.L. y Hefle, S.L. (2003). Adverse reactions to food and drug additives. En libro: Middleton's Allergy. Principles and Practice. Adkinson, N.F. St Louis. Mosby. pp: 1645-1663.
- CAE. (1980). Código Alimentario Español. 3ed. Boletín Oficial del Estado, Madrid.
- Casale, T.B., Condemi, J., LaForce, C., et al. (2001). Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 286. pp: 2956-2967.
- CASEAIC. (1994). Comité de Aditivos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Aditivos. Patología Alergológica. Madrid. SANED.

- Codex Alimentarius. (2005). Código de prácticas para la fabricación de premezclas alimenticias. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/NU/COPPremixOperations.pdf>. [acceso: 14/02/2007]
- Codex Alimentarius. (2006), Anteproyecto de Norma Revisada para Alimentos Exentos de Gluten. Disponible en: [ftp://ftp.fao.org/Codex/ccnfsdu28/cl06\\_05s.pdf](ftp://ftp.fao.org/Codex/ccnfsdu28/cl06_05s.pdf). [acceso: 16/02/2007].
- Cooke, S.K. y Sampson, H.A. (1997). Allergenic properties of ovomucoid in man. *The Journal of Immunology*. 159. pp: 2026-2632.
- Cordle, C.T. (2004). Soy protein allergy: incidence and relative severity. *Journal of Nutrition*. 134 (5). pp: 1213S-1219S.
- Crespo, J.F., Pascual, C., Burks, A.W., Helm, R.M. y Martín Esteban, M. (1995a). Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatric Allergy and Immunology*. 6. pp: 39-43.
- Crespo, J.F., Pascual, C., Domínguez, C., Ojeda, I., Martín Muñoz, F. y Martín Esteban, M. (1995b). Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy*. 50. pp: 257-261.
- Crespo, J.F. y Rodríguez, J. (2003). Food allergy in adulthood. *Allergy*. 58. pp: 98-113.
- Dayan, A.D. (1993). Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. *Veterinary Microbiology*. 35. pp: 213-226.
- Devereux, G. (2006). The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nature Reviews Immunology*. 6. pp: 869-874.
- Dewdney, J.M., Maes, L., Raynaud, J.P., Blanc, F., Scheid, J.P., Jackson, T., Lens, S. y Verschueren, C. (1991). Risk Assessment of antibiotic residues of  $\beta$ -lactams and macrolides in food products with regard to their immunological potential. *Food and Chemical Toxicology*. 29. pp: 477-483.
- Díaz-Perales, A., Lombardero, M., Sánchez-Monge, R., García-Sellés, F.J., Pernas, M., Fernández-Rivas, M., et al. (2000). Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of Artemisia pollen, Castanea nut and Rosaceae fruits, with different IgE binding capacities. *Clinical & Experimental Allergy*. 30. pp:1403-1410.
- Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E.O. y Schuppan, D. (1997). Identificación de tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine*. 3. pp: 797-801.
- EFA. (2004). Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes (Request N° EFSA-Q-2003-016). Disponible en: [http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda\\_opinions/food\\_allergy/341.html](http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda_opinions/food_allergy/341.html) [acceso: 18/09/2006]
- ESPGHAN Committee on Nutrition (2006) Medical Position Paper. Soy Protein Infant Formulae and Follow-On Formulae: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 42. pp: 352-361.
- Ewan, P.W. (1996). Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *British Medical Journal*. 312. pp: 1074-1078.
- FAO-WHO. (2001). Food and Agriculture Organization of the United Nations- World Health Organization. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. Disponible en: [http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec\\_jan2001.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/en/ec_jan2001.pdf). [acceso: 14/02/2007].
- Ferreira, F., Ebner, C., Kramer, B., et al. (1998). Modulation of IgE reactivity of allergens by site-directed mutagenesis: potential use of hypoallergenic variants for immunotherapy. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 12. pp: 231-242.
- Field, P.I., McClean, M., Simmul, R. y Berend, N. (1994). Comparison of sulphur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma. *Thorax*. 49. pp: 250-256.
- Fiocchi, A., Restani, P., Leo, G., Martelli, A., Bouygue, G.R., Terracciano, L., et al. (2003). Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics*. 112. pp: 359-362.

- Franck, P., Kanny, G., Dousset, B., Nabet, P. y Moneret-Vautrin, D.A. (2000). Lettuce allergy. *Allergy*. 55. pp: 201-202.
- Frick, O.L., Teuber, S.S., Buchanan, B.B., Morigasaki, S. y Umetsu, D.T. (2005). Allergen immunotherapy with heat-killed *Listeria monocytogenes* alleviates peanut and food-induced anaphylaxis in dogs. *Allergy*. 60. pp: 243-250
- Fuqslang, G., Madsen, C., Savel, P. y Østerballe, O. (1993). Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatric Allergy and Immunology* . 4. pp: 123-129.
- Gangur, V., Kelly, C. y Navuluri, L. (2005). Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 95. pp: 4-11
- García Ara, M. C., Boyano, T., Martín Esteban, M., Martín Muñoz, F., Díaz Pena, J. M. y Ojeda, J. A. (1996). Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergologia et Immunopathologia*. 24 (supl 1). pp: 31-35.
- García Ara, C., Boyano, M.T., Díaz Pena, J.M., Martín Muñoz, F., Reche, M. y Martín Esteban, M. (2001). Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 107. pp: 185-190.
- García Ara, M.C., Boyano, M.T., Díaz Pena, J.M., Martín Muñoz, F., Pascual, C., García, G. y Martín Esteban, M. (2003). Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *Anales de Pediatría*. 58. pp: 100-105.
- Gern, J.A., Yang, E., Evrard, H.M. y Sampson, H.A. (1991). Allergic reactions to milk-contaminated "non-dairy" products. *The New England Journal of Medicine*. 324. pp: 976-979.
- González, R., Varela, J., Carreira, J. y Polo F. (1995). Soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet*. 346. pp: 48-49.
- González de la Pena, M.A., Villalba, M., Garcia-Lopez, J.L. y Rodriguez, R. (1993). Cloning and expression of the major allergen from yellow mustard seeds Sen a 1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 190. pp: 648-653.
- Hansen, L.G., Halken, S., Host, A., Moller, K. y Østerballe, O. (1993). Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. Cord blood IgE IV. *Pediatric Allergy and Immunology* . 4. pp: 34-40.
- Heyman, M., Darmon, N., Dupont, C., Dugas, B., Hirribaren, A., Blaton, MA., et al. (1994). Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology*. 106. pp: 1514-1523.
- Hill, D.J., Hudson, I.L., Sheffield, L.J., Shelton, M.J. y Hosking, C.S. (1995). A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 96. pp: 886-892.
- Houba, R., Doekes, G. y Heederik, D. (1998). Occupational respiratory allergy in bakery workers: a review of the literature. *American Journal of Industrial Medicine*. 34. pp: 529-546.
- INFOSAN. International Food Safety Authorities Network. (2006). Alergias alimentarias. Disponible en: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_03\\_allergy\\_June06\\_sp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_03_allergy_June06_sp.pdf). [acceso: 14/09/2006]
- Jansen, J.J.N., Kardinaal, A.F.M., Huijbers, G., Viieg-Boerstra, B.J., Martens, B.P.M. y Ockhuizen, T. (1994). Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 93. pp: 446-456.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H. y Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 361. pp: 1869-1871.
- Kanny, G., Moneret-Vautrin, D.A., Flabbee, J., Beaudouin, E., Morisset, M. y Thevenin, F. (2001). Population study of food allergy in France. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 108. pp: 133-140.
- Kline, J.N., Waldschmidt, T.J., Businga, T.R., et al. (1998). Modulation of airway inflammation by CpG oligodeoxynucleotides in a murine model of asthma. *The Journal of Immunology*. 160. pp: 2555-2559.



- Lacono, G., Carroccio, A., Cavataio, F., et al. (1996). Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 97. pp: 822-27.
- Lacono, G., Cavataio, F., Montalto, G., et al. (1998). Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *The New England Journal of Medicine*. 339. pp: 1100-1104.
- Larramendi, C.H., Martín Esteban, M., Pascual Marcos, C., Fiandor, A. y Díaz Pena, J.M. (1992). Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy*. 47. pp: 490-494.
- Leung, P.S., Chow, W.K., Duffey, S., Kwan, H.S., Gershwin, M.E. y Chu, K.H. (1996). IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 98. pp: 954-961.
- Leung, D.Y., Sampson, H.A., Yunginger, J.W., Burks, A.W., Schneider, L.C., Wortel, C.H., et al. (2003). Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *The New England Journal of Medicine*. 348. pp: 986-993.
- Lopez-Torrejón, G., Salcedo, G., Martín-Esteban, M., Díaz-Perales, A., Pascual, C.Y. y Sanchez-Monge, R. (2003). Len c 1, a major allergen and vicilin from lentil seeds: protein isolation and cDNA cloning. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 112. pp: 1208-1215.
- MacDonald, T.T. y Spencer, J. (1988). Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 167. pp: 1341-1349.
- Mandallaz, M.M., de Weck, A.L. y Dahinden, C.A. (1988). Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *International Archives of Allergy and Immunology*. 87. pp: 143-50.
- Martín Esteban, M., Bone, J., Martorell, A., Nevot, S. y Plaza, A.M. (1998a). Adverse reactions to cow's milk proteins. A SEICAP position paper. *Allergología et Immunopathología*. 26. pp: 171-194.
- Martín Esteban, M., Pascual, C. y García, M. (1998b). Prevención de la alergia alimentaria. *Allergología et Immunopathología*. 26. pp: 97-101.
- Martín Esteban, M. (1999). Los problemas de la dieta en pacientes con alergia alimentaria. *Pediatríka*. Supl 1. pp: 55-59.
- Martín Esteban, M. (2006). Alergia a fórmulas de sustitución en alérgicos a proteínas de leche de vaca. *Pediatríka*. pp: 12-15.
- Martín-Muñoz, M.F., Lucendo, A.J., Navarro, M., Letran, A., Martín-Chavarri, S., Burgos, E. y Martín Esteban, M. (2006). Food allergies and eosinophilic esophagitis - two case studies. *Digestion*. 74. pp: 49-54.
- Martorell, A., Boné, J., García Ara, M.C., Nevot, S. y Plaza, A.M. (2004). La leche de cabra no es una alternativa válida en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Anales de Pediatría* (Barc). 60. pp: 385-386.
- Martorell, A. (2005). Historia natural de la alergia a las proteínas de la leche de vaca; ¿puede modificarse? *Allergología et Immunopathología*. 3 (supl 1). pp: 5-17.
- Martorell, A., Martín Muñoz, F., Porcel, S., Dalmau, J., Martín Esteban, M. (2007). Prevención y tratamiento de la alergia a los alimentos (cap. 49). En libro: Tratado de Alergia. Dávila, I., Peláez, A. Madrid. Ergón.
- Meglio, P., Bartone, E., Plantamura, M., Arabito, E. y Giampietro, P.G. (2004). A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 59. pp: 980-987.
- Merritt, R.J. y Jenks, B.H. (2004). Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *Journal of Nutrition*. 134. pp: 1120S-1224S.
- Mofidi, S. (2003). Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics*. 111. pp: 1645-1653.
- Monsalve, R.I., Gonzalez de la Pena, M.A., Menendez-Arias, L., Lopez-Otin, C., Villalba, M. y Rodríguez, R. (1993). Characterization of a new oriental-mustard (*Brassica juncea*) allergen, Bra j 1E: detection of an allergenic epitope. *Biochemical Journal*. 293. pp: 625-632.
- Morales, M.C., Basomba, A., Peláez, A., García Villalmanzo, I. y Campos, A. (1985) Challenge tests with tartrazine in patients with asthma associated with intolerance to analgesics (ASA-triad). *Clinical Allergy*. 15. pp: 55-59.
- Moro, G., Arslanoglu, S., Stahl, B., Jelinek, J., Wahn, U. y Boehm, G. (2006). A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Archives of Disease in Childhood*. 91. pp: 814-819.



- MSC. (1995). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos colorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización. BOE núm. 19 de 22 de enero de 1996. pp: 1884 – 1895.
- MSC. (1995). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2002/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos edulcorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización. BOE núm. 11 de 12 de enero de 1996. pp: 838 – 848.
- MSC. (2001). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 485/2001, de 4 de mayo, por el que se modifica el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos colorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización. BOE núm. 122 de 22 de mayo de 2001. pp: 17797 – 17797.
- MSC. (2002). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 142/2002, de 1 de febrero, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos distintos de colorantes y edulcorantes para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización. BOE núm. 44 de 20 de febrero de 2002. pp: 6756 – 6799.
- MSC. (2004). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2220/2004, de 26 de noviembre, por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio. BOE núm. 286 de 27 de noviembre de 2004. pp: 39355 – 39357.
- MSC. (2004). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2196/2004, de 25 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 142/2002, de 1 de febrero, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos distintos de colorantes y edulcorantes para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización. BOE núm. 291 de 3 de diciembre de 2004. pp: 40141 – 40147.
- MSC. (2004). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2197/2004, de 25 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 2002/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos edulcorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización. BOE núm. 291 de 3 de diciembre de 2004. pp: 40147 – 40153.
- MSC (2006). Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1420/2006, de 1 de diciembre, sobre prevención de la parasitosis por anisakis en productos de la pesca suministrados por establecimientos que sirven comidas a los consumidores finales o a colectividades. BOE 302 de 19 de diciembre de 2006. pp: 44547-44549.
- Muraro, A., Dreborg, S., Halken, S., Høst, A., Niggemann, B., Aalberse, R., et al. (2004). Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatric Allergy and Immunology*. 15. pp: 291-307.
- Nelson, H.S., Lahr, J., Rule, R., Bock, A. y Leung, D. (1997). Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99. pp: 744-751.
- Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A. y Bush, R.K. (1996). Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *The New England Journal of Medicine*. 334. pp: 688-692.
- Ortolani, C., Ballmer-Weber, B.K., Hansen, K.S., et al. (2000). Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 105. pp: 577-581.
- Ostroukhova, M. y Ray, A. (2005). CD25+ T cells and regulation of allergen-induced responses. *Current Allergy and Asthma Reports*. 5. pp: 35-41.
- Palosuo, K. (2003). Update on wheat hypersensitivity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 3. pp: 205-209.
- Pascual, C., Martín Esteban, M. y Fernández Crespo, J. (1992). Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *Journal of Pediatrics*. 121. pp: S29-S34.
- Pascual, C. Y., Crespo, J.F. y Martín Esteban, M. (1997a). The relevance of cross-reactivity in pediatric allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 15. pp: 449-460.
- Pascual, C.Y., Crespo, J.F., San Martín, S., Ornia, N., Ortega, N., Caballero, T., Muñoz Pereira, M. y Martín Esteban, M. (1997b). Cross-reactivity between IgE-binding proteins from Anisakis, german cockroach and chironomids. *Allergy*. 52. pp: 514-520.

- Pascual, C.Y., Crespo, J.F. y Martín Esteban, M. (2002). Alérgenos . Características biológicas, físicas e inmunológicas. Neumoalérgenos, alérgenos alimentarios, alérgenos de origen animal, alérgenos de origen farmacológico. En libro: Tratado de Alergología Pediátrica. Martín Mateos MA. Madrid. Ergon. pp: 49-66.
- Pastorello, E.A., Farioli, L., Pravettoni, V., Spano, M., Scibola, E., Trambaioli, C., Giuffrida, M.G., Ansaloni, R., Godovac-Zimmermann, J., Conti, A., Fortunato, D. y Ortolan, i C. (2000). The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 106. pp: 744-751.
- Pastorello, E.A., Vieths, S., Pravettoni, V., Farioli, L., Trambaioli, C., Fortunato, D., et al. (2002). Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 109. pp: 563-570.
- Peña. A.S., Mann, D.L., Hague, N.E., Heck, J.A., van Leeuwen, A., van Rood, J. y Strober, W. (1978). Genetic basis of gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterology*. 75. pp: 230-235.
- Pereira, M.J., Belver, M.T., Pascual, C.Y. y Martín Esteban, M. The allergenic significance of legumes. *Allergologia et Immunopathologia*. 30. pp: 346-353.
- Polanco, I. (2005). En libro: Enfermedad celíaca: un reto diagnóstico. Madrid. Alpe editores.
- Polanco, I., Roldán, B. y Arranz, M. (2006). Protocolo de prevención secundaria de la enfermedad celíaca. Dirección General de Salud Pública y Alimentación, Comunidad de Madrid.
- Pons, L., Palmer, K. y Burks, W. (2005). Towards immunotherapy for peanut allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 5. pp: 558-562.
- Prieto, J.L. (1994) Sulfitos y patología respiratoria. En libro: Comité de Aditivos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Aditivos. Patología Alergológica. Madrid. SANED. pp: 161-178.
- Rabjohn, P., Helm, E.M., Stanley, J.S., et al. (1999). Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *The Journal of Clinical Investigation*. 103. pp: 535-542.
- Reche, M., Pascual, C.Y., Vicente, J., Caballero, T., Martín Muñoz, F., Sánchez, S. y Martín Esteban, M. (2001). Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy*. 56. pp: 1197-1201.
- Rojas-Hijazo, B., Garcés, M.M., Caballero, M.L., Alloza, P. y Moneo, I. (2006). Unsuspected lupin allergens hidden in food. *International Archives of Allergy and Immunology*. 141. pp: 47-50.
- Rothenberg, M.E. (2004). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 113. pp: 11-28.
- Ruiz, A. y Polanco, I. (2002). Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Pediátrika*. 22. pp: 311-319.
- Sampson, H.A. Food allergy. (1999). Part 2: Diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 103. pp: 981-989.
- Sampson, H.A. y Anderson, J.A. (2000). Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 30. pp: S87-S94.
- Sampson, H.A. (2001). Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 12 (suppl 14). pp: 91-96.
- Sanz Ortega, J., Martorell Aragonés, A. y Michvila Gómez, A. (2001). Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida. *Anales Españoles de Pediatría*. 545. pp: 36-39.
- Scheuer, S., Pastorello, E.A., Wangorsch, A., Kastner M., Hausteiner, D. y Vieths, S. (2001). Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 107. pp: 724-731.
- Seaton, A., Godden, D.J. y Brown, K. (1994). Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax*. 49. pp: 171-174.
- SEICAP. (2007). Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica. Disponible en: [www.seicap.es](http://www.seicap.es).

- Shek, L.P.C., Soderstrom, L., Ahlstedt, S., Beyer, K. y Sampson, H.A. (2004). Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 114. pp: 387-391.
- Sicherer, S.H., Eigenmann, P.A. y Sampson, H.A. (1998). Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of Pediatrics*. 133. pp: 214-219.
- Sicherer, S.C. y Sampson, H.A. (1999). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 104. pp: S114-S122.
- Sicherer, S.H. (2001). Clinical implications of cross-reactive food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 108. pp: 881-890.
- Sicherer, S.H. y Sampson, H.A. (2006). Mini-Primer on Allergic and Immunologic Diseases. 9. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 117. pp: S470-S475.
- Simon, R.A. (1986). Sulfite sensitivity. *Annals of Allergy*. 56. pp: 281-288.
- Simonato, B., De Lazzari, F., Pasini, G., et al. (2001). IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion. *Clinical & Experimental Allergy*. 31. pp: 1771-1778.
- Sloane, D. y Sheffer, A. Oral allergy syndrome. (2001). *Allergy and Asthma Proceedings*. 22. pp: 321-325.
- Sollid, L.M. y Lie, B.A. (2005). Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 3. pp: 843-851.
- Srivastava, K.D., Li, X.M., King, N., et al. (2002). Immunotherapy with modified peanut allergens in a murine model of peanut allergy [abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 109. pp: S287.
- Taylor, S.L., Higley, N.A. y Bush, R.K. (1986). Sulphites in foods: uses, analytical methods, residues, fate, exposure assessment, metabolism, toxicity, and hypersensitivity. *Advances on Food Research*. 30. pp: 1-76.
- Taylor, S.L., Hefle, S.L., Bindslev-Jensen, C., Bock, S.A., Burks, A.W., Christie, L., et al. (2002). Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 109. pp: 24-30.
- Taylor, S.L., Hefle, S.L., Bindslev-Jensen, C., Atkins, F.M., André, C., Brujnzeel-Koomen, C., et al. (2004). A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clinical & Experimental Allergy*. 34. pp: 689-695.
- Troncone, R. y Auricchio, S. (2006). Celiac disease. En libro: *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. Wyllie, R., Hyams, J.S. Philadelphia. Saunders Elsevier. pp: 517-527.
- Turjanmaa, K., Darsow, U., Niggemann, B., Rance, F., Vanto, T. y Werfel, T. (2006). EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. 61. pp: 1377-1384.
- UE. (2003). Directiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de noviembre de 2003, por la que se modifica la Directiva 2000/13/CE en lo que respecta a la indicación de los ingredientes presentes en los productos alimenticios (Texto perteneciente a efectos del EEE). DO L 308 de 25 de noviembre de 2003. pp: 15-18.
- UE. (1989). Directiva 89/107/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1988, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre los aditivos alimentarios autorizados en los productos alimenticios destinados al consumo humano. DO L 40 de 11 de febrero de 1989. pp: 27-33.
- Valenta, R., Duchene, M., Ebner, C. et al. (1992). Profilins constitute a novel family of functional plant panallergens. *The Journal of Experimental Medicine*. 175. pp: 377-385.
- Vila, L., Beyer, K., Jarvinen, K.M., Chatchatee, P., Bardina, L. y Sampson, H.A. (2001). Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 31. pp: 1599-1606.
- Vitoria, J.C., Sojo, A. y Rodriguez Soriano, J. (1990). Changing pattern of cow's milk protein intolerance. *Acta Pediátrica Scandinava*. 79. pp: 566-567.
- Warner, J.O. y Hathaway, M.J. (1984). *Allergic form of Meadow's syndrome (Munchausen by proxy)*. *Archives of Disease in Childhood*. 59. pp: 151-153.

- Wicher, K. y Reisman, R. (1980). Anaphylactic reaction to penicilin (or penicilin-like substance) in soft drink. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 66 (2). pp: 640.
- Yang, W.H., Drouin, M.A., Herbert, M., Mao, Y. y Karsh, J. (1997 ). The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99. pp: 757-762.
- Yocum, M.W., Butterfield, J.H., Klein, J.S., Volcheck, G.W., Schroeder, D.R. y Silverstein, M.D. (1999). Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 104. pp: 452-456.
- Young, E. y Stoneham, M.D. (1994). A population study of food intolerance. *Lancet*. 343. pp: 1127-1130.
- Zeiger, S. (2003). Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics*. 111. pp: 1662-1671.

## ANEXO. Legislación relacionada

1. Directiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de noviembre de 2003, por la que se modifica la Directiva 2000/13/CE en lo que respecta a la indicación de los ingredientes presentes en los productos alimenticios (Texto pertinente a efectos del EEE). DO L 308 de 25 de noviembre de 2003. pp: 15-18.
2. Real Decreto 2220/2004, de 26 de noviembre, por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio. BOE núm. 286 de 27 de noviembre de 2004. pp: 39355 – 39357.
3. Directiva 2005/26/CE de la Comisión, de 21 de marzo de 2005, por la que se establece una lista de sustancias o ingredientes alimentarios excluidos provisionalmente del anexo III bis de la Directiva 2000/13/CE (Texto pertinente a efectos del EEE). DO L 75 de 22 de marzo de 2005. pp: 33-34.
4. Directiva 2006/142/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 2006 por la que se modifica el anexo III bis de la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, en el que figura la lista de ingredientes que, en cualquier circunstancia, deben indicarse en el etiquetado de los productos alimenticios (altramuces y moluscos). DO L 368 de 23 de diciembre de 2006. pp: 110-111.

# Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas

## Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Margarita Arboix Arzo, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Francesc Centrich Escarpenter, M<sup>a</sup> Luisa García López, Manuela Juárez Iglesias, Manuel Martín Esteban, Susana Monereo Megías, Juan Antonio Ordóñez Pereda, Andrés Otero Carballeira, Fernando Rodríguez Artalejo, Elías Rodríguez Ferri, José Manuel Sánchez-Vizcaíno Rodríguez, Vicente Sanchís Almenar, Gregorio Varela Moreiras, Pablo Vera Vera, Gonzalo Zurera Cosano

## Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2007-002

Documento aprobado por el Comité Científico en sesión plenaria de 27 de febrero de 2007

## Grupo de Trabajo

Andreu Palou Oliver (Coordinador)  
Margarita Arboix Arzo  
Lluís Arola (consultor externo)  
Cinta Bladé (consultora externa)

## Resumen

Las isoflavonas son una subclase de flavonoides con una estructura química similar a la del estradiol. Existen tres formas libres mayoritarias de isoflavonas: Genisteína, Daidzeína y Gliciteína y dos minoritarias: Formononetina y Biochanina A.

Se considera que la soja es la fuente más importante de isoflavonas de la dieta, no obstante la cantidad de isoflavonas que contiene puede variar dependiendo de diversos factores, como la variedad, cosecha y localización geográfica.

Una vez consumidas, y según diversos estudios, las isoflavonas son absorbidas preferentemente como agliconas, las cuales son mucho más fácilmente absorbidas que los glucósidos debido a su alta hidrofobicidad y menor peso molecular. Esta absorción requiere una hidrólisis previa de los glucósidos de isoflavona a su forma aglicona.

Entre sus mecanismos de acción, se destaca la capacidad para unirse a los receptores estrogénicos, presentando una elevada selectividad por los receptores estrogénicos de tipo  $\beta$  (de 7 a 30 veces mayor) frente a los de tipo  $\alpha$ .

En los últimos años se han efectuado numerosos estudios del potencial efecto que tendrían las isoflavonas sobre la salud desde un punto de vista preventivo. En este sentido se han realizado numerosos estudios para determinar la efectividad de las isoflavonas sobre los sofocos menopáusicos y otras alteraciones relacionadas, obteniéndose resultados contradictorios. Existen evidencias epidemiológicas de una menor incidencia de las enfermedades cardiovasculares en los países asiáticos asociada al consumo de soja, no obstante los resultados no parecen ser concluyentes. Diversos estudios han puesto de manifiesto la posibilidad de que el consumo de dietas ricas en proteína de soja se asocie con algunos efectos beneficiosos sobre la diabetes y la obesidad, aunque hay que señalar que también se han encontrado resultados contradictorios en algún caso. Aunque existen evidencias experimentales que asocian el consumo de isoflavonas con mejoras de las condiciones óseas, no es posi-

ble llegar a una conclusión firme. Se ha intentado establecer la relación entre el consumo de soja y la incidencia de diversos tipos de cáncer obteniéndose resultados contradictorios y señalándose la necesidad de realizar estudios complementarios.

El consumo de isoflavonas en forma de productos de soja es seguro según diversos estudios. No obstante, respecto a las formulaciones a base de soja para niños se concluye que no existen suficientes datos experimentales en humanos y animales para determinar su toxicidad.

### Palabras clave

Isoflavonas, fitoestrógenos, aglicona, genisteína, daidzeína, soja.

### Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) in relation to the consequences associated with the isoflavones consumption.

### Abstract

Isoflavones are a subclass of flavonoids with a chemical structure similar to oestradiol. There are three principal free forms of isoflavones: Genistein, Daidzein and Glycitein and two lesser ones: Formononetin and Biochanin A.

It is considered that soya is the most important source of isoflavones in the diet, despite the fact that the amount of isoflavones soya contains can vary depending on diverse factors, such as the variety, the harvests and the geographic location.

According to diverse studies, once consumed isoflavones are absorbed preferably as aglycones, which are much more easily absorbed than glucosides due to their high hydrophobicity and lesser molecular weight. This absorption requires a previous hydrolysis of glucosides of isoflavone to its aglycone form.

Amongst its mechanisms of action, the capacity to be bound to the oestrogenic receptors, stands out presenting a high selectivity for the  $\beta$  oestrogenic receptors (7 to 30 times greater) as opposed to the  $\alpha$  type.

In the last years several presentative studies have taken place concerning the potential effect that isoflavones have on health. In this sense numerous studies have been carried out to determine isoflavones effectiveness on menopausal hot flushes and other related alterations, obtaining contradictory results. There is epidemiological evidence of smaller incidence of cardiovascular diseases in Asian countries associated with soya consumption, although the results do not seem to be conclusive. Diverse studies have shown the possibility that a rich soya protein consumption diet is associated with some beneficial effects on diabetes and obesity, although it is necessary to indicate that contradictory results have also been found in some cases. Although experimental evidence exists that associate the consumption of isoflavones with improvements of bone condition, it is not possible to reach a firm conclusion. Attempts have been made to establish the relationship between the consumption of soya and the incidence of diverse types of cancer, obtaining contradictory results and indicating the necessity to carry out complementary research.

Isoflavones consumption as a soya product is safe according to diverse studies. However, in reference to soya-based formulations for children we can conclude that sufficient experimental data in humans and animals does not exist to determine their toxicity.

### **Key Words**

Isoflavones, phytoestrogens, aglycone, genistein, daidzein, soya.



## Introducción

### 1. Nomenclatura y estructura química

Las isoflavonas son una subclase de flavonoides con una estructura química similar a la del estradiol y con actividad estrogénica débil, a las que habitualmente se las conoce como fitoestrógenos. Además de las isoflavonas, también se consideran fitoestrógenos, aunque no se tratan en éste informe, los cumestanos, los flavonoides prenilados y los lignanos (Committee on Toxicity, 2003).

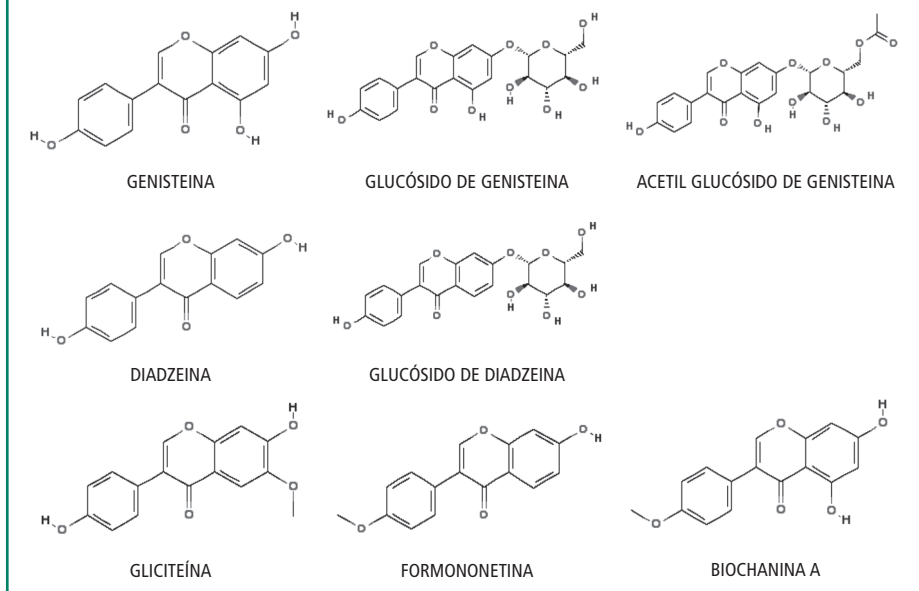
Existen tres formas libres (agliconas) mayoritarias de isoflavonas: Genisteína, Daidzeína y Gliciteína y dos minoritarias: Formononetina y Biochanina A. En los alimentos, las isoflavonas se encuentran mayoritariamente conjugadas con carbohidratos formando glucósidos, los cuales pueden estar esterificados con un grupo acetil o malonil. En la tabla 1 se indican los nombres de las isoflavonas más habituales en los alimentos. En la figura 1 se presentan las estructuras de la agliconas y sus derivados.

**Tabla 1. Isoflavonas más habituales en los alimentos**

Agliconas	
	Daidzeína
	Genisteína
	Gliciteína
	Formononetina
	Biochanina A
Glucósidos	
	Daidzina
	Genistina
	Glicitina
	Ononina
	Sisotrina
Acetil-Glucósidos	
	Acetildaidzina
	Acetilgenistina
	Acetilglicitina
Malolil-Glucósidos	
	Malonildaidzina
	Malonilgenistina
	Malonilglicitina

Fuente: (Committee on Toxicity, 2003).

**Figura 1. Estructuras químicas representativas de las isoflavonas más habituales de los alimentos**



## 2. Isoflavonas en los alimentos

Los alimentos que contienen más isoflavonas son las legumbres, siendo la soja la que presenta las concentraciones más elevadas (Mazur, 1998).

Las tablas de composición de los alimentos no contienen valores referentes al contenido en isoflavonas. Actualmente se dispone de una base de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) que contiene las concentraciones de Genisteína, Daidzeína y Gluciteína en diferentes alimentos derivados de la soja y legumbres (U.S. Department of Agriculture, 2002). Otra base de datos de isoflavonas, que incluye otros fitoestrogenos, es la base de datos VENUS (<http://www.phytohealth.org/venus/>), objeto del proyecto de la Unión Europea "Vegetal Estrogens in Nutrition and the Skeleton (VENUS)" para evaluar la ingesta de isoflavonas en la población europea (Italia, Reino Unido, Irlanda y Holanda) (Kiely et al., 2003).

Las isoflavonas en los alimentos se encuentran mayoritariamente en forma de glucósidos (forma conjugada) (Committee on Toxicity, 2003). Un caso especial lo encontramos en alimentos fermentados derivados de la soja (miso, *tempeh*, pasta de soja...) en los que las formas mayoritarias son las agliconas debido a la acción de las hidrolasas bacterianas durante el proceso de fermentación (Xu., 2000) (Rozman et al., 2006b). La forma en la que se encuentran las isoflavonas en los alimentos es importante debido a que parece que se absorben preferentemente en forma de agliconas (Setchell, 2002a) (Kano et al., 2006).

La soja y sus derivados son los alimentos que presentan cantidades más elevadas de isoflavonas: haba de soja (60-239 mg/100g), harina de soja (60-235 mg/100g), proteína de soja (45-200 mg/100g), leche de soja (1-31mg/100g), *tempeh* (43-63 mg/100g), *tofu* (10-50 mg/100g), miso (20-

100mg/100g). El aceite de soja no contiene isoflavonas (según tablas U.S. Department of Agriculture, 2002).

Las lentejas, guisantes, judías blancas y garbanzos tienen una cantidad de isoflavonas mucho menor que la soja (0,1-0,7 mg/100g) (según tablas U.S. Department of Agriculture, 2002). Las crucíferas (col y coliflor) contienen muy poca cantidad de isoflavonas (5-10 microgramos/100 g peso seco). La cebada aparece como el único cereal que contiene isoflavonas (10-15 microgramos/100 g de peso seco) (Mazur, 1998) y un estudio realizado con cervezas Checas y Eslovacas reporta una concentración de isoflavonas en estas cervezas de 0,17-6,74 nM (Lapčík et al., 1998).

La cantidad de isoflavonas en la soja puede variar dependiendo de diversos factores, como la variedad, cosecha y localización geográfica (Eldrige y Kwolek, 1983) (Wang y Murphy, 1994). No se han encontrado referencias respecto a la variabilidad en el contenido de isoflavonas en otras legumbres.

### 3. Consumo de isoflavonas

La soja es la fuente más importante de isoflavonas de la dieta (Rozman et al., 2006b) (Committee on Toxicity, 2003) por lo que el consumo de alimentos derivados de la soja y alimentos procesados que contengan soja, determina de manera muy importante el consumo humano de isoflavonas. En este sentido Lampe (2003) y Lampe et al. (1999), a partir de un estudio con humanos en los Estados Unidos en el que determinaron la concentración de isoflavonas en orina y evaluaron el consumo de verduras, frutas y alimentos con soja, determinaron que casi la totalidad de las isoflavonas procedían del consumo de productos de soja.

La estimación del consumo de isoflavonas para cada grupo poblacional es muy variable según el estudio. La población asiática es la que ingiere más isoflavonas debido al elevado consumo de soja y alimentos derivados. En las poblaciones de Estados Unidos y Europa el rango de ingesta de isoflavonas es inferior a 1 mg / día (Committee on Toxicity, 2003) (Rozman et al., 2006b) (van Erp-Baart, 2003) (Valsta 2003) (Mulligan et al., 2006) (Heald et al., 2006).

Además del contenido de isoflavonas de la dieta, una fuente importante de isoflavonas en las mujeres es la utilización de tratamientos para la menopausia.

Un caso de especial interés es la ingesta elevada de isoflavonas en bebés que consumen formulaciones de soja como substitutos de leche materna. El aporte de isoflavonas de estas fórmulas puede representar entre 1,7 a 8 mg/kg de peso/día. La concentración plasmática de isoflavonas en los niños alimentados con fórmulas de soja (552-1775 µg/l) es muy superior a la de los niños alimentados con leche materna (unos 5 µg/l) o formulaciones de leche de vaca (unos 9 µg/l) (Rozman et al., 2006a) (Rozman et al., 2006b).

### Absorción y metabolismo de las isoflavonas

Diversos estudios permiten deducir que las isoflavonas son absorbidas preferentemente como agliconas, las cuales son mucho más fácilmente absorbidas que los glucósidos debido a su alta liposolubilidad y menor peso molecular (Setchell, 2002a) (Kano et al., 2006) (Cassidy et al., 2006a). La absorción requiere una hidrólisis previa de los glucósidos de isoflavona a su forma aglicona y ello sería el

factor determinante de la velocidad de absorción de las isoflavonas de los alimentos, dependiendo de que se encontraran mayoritariamente como glucósidos o como agliconas (Manach et al., 2004). También hay estudios que no encuentran diferencias en la absorción entre las formas glucosidadas y agliconas (Richelle et al., 2002) (Zubik et al., 2003) junto a otros estudios que demuestran una absorción mayor y más rápida de las agliconas (Izumi et al., 2000) (Kano et al., 2006) (Cassidy et al., 2006a). También parece que la matriz del alimento y la edad pueden condicionar la biodisponibilidad y farmacocinética de las isoflavonas (Cassidy et al., 2006a).

Cuando se ingieren glucósidos de isoflavonas, estos son hidrolizados por  $\beta$ -glucosidasas de la mucosa intestinal y de bacterias de la flora bacteriana, liberándose la aglicona (Setchell, 2002a). La actividad  $\beta$ -glucosidasa del intestino parece aumentar con el consumo habitual de productos de soja (Wiseman et al., 2004).

Las agliconas pueden ser directamente absorbidas o bien ser metabolizadas por las bacterias de la flora intestinal a diferentes metabolitos que son absorbidos. De estos metabolitos el que ha generado más interés es el equol, producto de la daidzeína, que tiene una actividad más potente que la propia isoflavona (Setchell et al. 2002b) (Setchell et al., 2005). Mientras que todos los roedores alimentados con proteína de soja generan equol (Brown et al., 2001), solo el 20-30% de humanos son productores de equol después de ingerir isoflavonas (Hedlund et al., 2005). Se sugiere que los humanos productores de equol presentan respuestas más favorables a las isoflavonas (Hedlund et al., 2005) (Setchell et al., 2005) y se ha determinado que la capacidad de producir equol en humanos se ve favorecida por el consumo de altas cantidades de soja de forma continuada (Hedlund et al., 2005).

Una vez absorbidas, las agliconas son rápidamente conjugadas con ácido glucurónico (por medio de la UDP-glucuronil transferasa) y en menor proporción con sulfato (sulfotransferasas) (Committee on Toxicity, 2003). La conjugación se puede producir en el hígado o en el intestino en el cual también se ha demostrado que posee gluconil transferasa y actividad sulfotransferasa (Ronis et al., 2006). Las isoflavonas circulan por el plasma mayoritariamente en forma conjugada con ácido glucurónico (forma mayoritaria) y sulfato; las formas libres son minoritarias (Committee on Toxicity, 2003). Las isoflavonas conjugadas y sus metabolitos son excretados por la bilis y la orina. Los conjugados excretados vía biliar pueden ser eliminados en las heces o hidrolizados y/o metabolizados por las bacterias intestinales posibilitando su reabsorción (circulación enterohepática). Debido a la actividad de las bacterias intestinales hidrolizando los conjugados de isoflavonas y la generación de metabolitos más activos que las formas parentales, el perfil de la flora bacteriana individual puede afectar de manera significativa la biodisponibilidad y actividad de la isoflavonas (Committee on Toxicity, 2003).

Las isoflavonas y sus metabolitos se encuentran ampliamente distribuidos en los fluidos corporales, aunque no hay estudios definitivos de su distribución tisular en humanos. La concentración plasmática de genisteína en la población asiática es de 90-1200 nM y en Finlandia y Canadá es de 0,5-8 nM para omnívoros y 17-45nM para vegetarianos (Rozman et al., 2006b). La concentración máxima plasmática se alcanza entre 1 y 8 horas después de ingerir las isoflavonas. Hay evidencias del paso de isoflavonas y sus metabolitos al compartimiento fetal, encontrándose en el plasma del cordón umbilical y en el fluido amniótico concentraciones similares a las del plasma materno (Rozman et al., 2006b) (Committee on Toxicity, 2003). Diferentes estudios indican que las isoflavonas llegan a la leche

materna después de su consumo y por tanto la leche materna es una fuente de isoflavonas para los bebés (Rozman et al., 2006a).

### Mecanismo de acción

Cabe destacar la capacidad que tienen las isoflavonas para unirse a los receptores estrogénicos, aunque esta capacidad de unión puede verse mermada tanto por la metilación como por la glucosilación de los grupos hidroxilo. Estudios con células humanas han demostrado la selectividad de las isoflavonas por los receptores estrogénicos de tipo  $\beta$ , siendo esta afinidad de 7 a 30 veces mayor que la afinidad por el tipo  $\alpha$ , a diferencia del 17  $\beta$ -estradiol que presenta afinidades similares por los receptores estrogénicos tipo  $\alpha$  y  $\beta$  (Fitzpatrick, 2003).

El complejo que resulta de la citada unión, es funcionalmente equivalente al formado por el 17  $\beta$ -estradiol ya que es capaz de inducir actividad transcripcional, aunque para que esto ocurra es necesario que la concentración de genisteína o daidzeína sea  $10^4$  veces mayor que para el 17  $\beta$ -estradiol.

No obstante, esta actividad no sería exactamente igual a la inducida por el 17  $\beta$ -estradiol y esto puede ser debido a que la estructura conformacional del complejo que forma la isoflavona con el receptor estrogénico es diferente a la del complejo que forma el estradiol, aunque esto se puede ver compensado por el hecho de que las isoflavonas tienen mayor afinidad por los receptores estrogénicos que el 17  $\beta$ -estradiol (Navarro, 2005).

También se encuentra documentada la posibilidad de que las isoflavonas tengan capacidad antiestrogénica. Parece que la actividad estrogénica agonista o antagonista de las isoflavonas depende de la cantidad de estrógenos endógenos, de manera que actuarían como agonistas a concentraciones bajas de estrógenos y de antagonistas a concentraciones elevadas (Hwang et al., 2006). Existen también estudios que han demostrado efectos de la genisteína y el coumestrol inhibiendo la conversión de estrona a 17  $\beta$ -estradiol (Head, 1999).

Es importante destacar también que las isoflavonas modulan diferentes receptores nucleares, mecanismo por el cual pueden ejercer sus funciones fisiológicas (Xiao et al., 2006). Las isoflavonas, especialmente la genisteína, modulan la expresión de los receptores nucleares: ER (receptor de estrógenos), PR (receptor de progesterona), AR (receptor de andrógenos), VDR (receptor de la vitamina D) y RAR (receptor del ácido retinoico). La regulación de la expresión de estos receptores se ejercería mediante la acción de las isoflavonas sobre ER, o por mecanismos no ligados a receptores, como la inhibición de la tirosina quinasa.

### Efectos de las isoflavonas sobre la salud

En los últimos años se han efectuado numerosos estudios del potencial efecto que tendrían las isoflavonas sobre la salud desde un punto de vista preventivo, basándose en sus supuestas propiedades. La mayor parte de los estudios realizados están asociados al consumo de soja y sus fitoestrógenos, y es importante destacar que pueden existir otros componentes activos en esos alimentos que pueden contribuir a los efectos observados.

En general, el consumo de soja podría estar asociado a una mejora de los síntomas menopáusicos en mujeres y una reducción en la incidencia de algunas enfermedades que a continuación se relacionan.

## 1. Menopausia

La menopausia se asocia a un incremento de la concentración en suero de la hormona estimulante de los folículos (FSH), fallo ovárico y unos niveles reducidos de estradiol. La mayor parte de los estudios llevados a cabo en mujeres han sido orientados a examinar la habilidad de los fitoestrógenos para mitigar los síntomas de la menopausia, ya que se consideran una alternativa natural a la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) sobre la cual se ha descrito alguna potencial asociación con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares o cáncer de mama.

Se han realizado bastantes ensayos clínicos para determinar la efectividad de las isoflavonas y de la soja sobre los sofocos menopáusicos y otras alteraciones relacionadas. Los resultados descritos en la literatura científica son contradictorios.

Nelson y colaboradores (2006) a partir de una revisión de 17 ensayos clínicos en mujeres menopáusicas a las que se les suministraron extractos de isoflavonas, concluyeron que los extractos de trébol rojo no eran eficaces en el tratamiento de los sofocos menopáusicos y que los resultados con extractos de soja son contradictorios. Krebs y colaboradores (2004) revisan 25 ensayos clínicos entre 1996-2004, concluyendo que los fitoestrógenos, ya sean como alimentos que contienen soja como extractos de soja y trébol rojo, no mejoran los sofocos ni otros síntomas de la menopausia. Kronenberg y Fugh-Berman (2002) revisan 11 ensayos clínicos que examinan el efecto de las isoflavonas sobre el sofoco menopáusico e indican que solo en tres ensayos se notaron mejoras por efecto de las isoflavonas.

Por otro lado, existen ensayos clínicos sobre fitoestrógenos donde se muestran sus efectos beneficiosos. Así, hay una serie de ensayos realizados en Japón donde se ha evaluado el efecto del consumo soja sobre los síntomas de la menopausia, en concreto sobre los sofocos asociados a esta. En un estudio prospectivo realizado durante seis años sobre 1.106 mujeres premenopáusicas se llegó a la conclusión de que la incidencia de los sofocos estaba inversamente asociada con el consumo de productos de soja e isoflavonas (Nagata et al., 2001). En este mismo sentido, similares resultados son los obtenidos por los estudios de Somekawa y colaboradores (2001) y Bryant y colaboradores (2005) en los que se observó una disminución de los síntomas de la menopausia asociados a un alto consumo de isoflavonas. Cassidy y colaboradores (2006b) consideran que los extractos de isoflavonas de soja pueden ser efectivos en combatir los sofocos.

En España, se realizó un ensayo clínico con un grupo de mujeres posmenopáusicas (n=109) observándose una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de varios síntomas asociada a un consumo de isoflavonas (Albert et al., 2002). Además, la Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF) ha presentado su Libro de *Consenso en Fitoterapia Ginecológica* en el que se concluye que se ha demostrado la eficacia de las isoflavonas para tratar los sofocos, mientras que aun no se ha evidenciado su eficacia en otros síntomas del climaterio. Esta potencial eficacia ha sido ratificada recientemente en la II Reunión del Consenso Multidisciplinar en Fitoterapia Ginecológica (Octubre 2006).

## 2. Enfermedad cardiovascular

Existen evidencias epidemiológicas de una menor incidencia de la enfermedad cardiovascular asociada al consumo de soja en países asiáticos, con una dieta menos rica en grasas saturadas y gran consumo de soja y derivados, respecto a Europa y Norteamérica. Sin embargo hay que destacar que no ha sido posible deducir si los efectos antihipercolesterolemicos descritos serían debidos a la soja o a sus fitoestrógenos.

El *American Heart Association Nutrition Committee* (Sacks et al., 2006) ha elaborado un informe en el que intenta discernir los efectos de las isoflavonas sobre factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, lipoproteína(a) y presión arterial) a partir de la literatura científica publicada en los últimos 10 años. Las conclusiones de este Comité son que las isoflavonas no reducen significativamente el colesterol-LDL y no modifican significativamente el colesterol-HDL, los triglicéridos y la presión arterial. En un meta-análisis elaborado por Weggemans y Trautwein (2003) y una revisión de Cassidy y colaboradores (2006b) también se observa que las isoflavonas no modifican las concentraciones de lípidos plasmáticos, aunque parece que pueden mejorar la función endotelial en mujeres post-menopausicas (Cassidy et al., 2006b). Las isoflavonas tampoco modifican los niveles de homocisteína ni de proteína C reactiva (Hanson et al., 2006).

La *American Heart Association* recomienda no consumir isoflavonas como suplementos mientras que recomienda consumir productos de soja que podrían tener efectos benéficos para la salud cardiovascular como consecuencia de su alto contenido en grasa poliinsaturada, fibra, vitaminas y minerales y su bajo contenido en grasa saturada (Sacks et al., 2006).

Es posible que el efecto antioxidante de las isoflavonas aumente la protección cardiovascular de la pared arterial, inhibiendo la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido. En este sentido, el equol inhibe la expresión de una NADPH oxidasa provocando un descenso de la producción de radical peroxinitrilo, lo que determina una disminución en la oxidación de las LDL limitando la formación de ateromas. Se ha descrito que la genisteína también aumenta la actividad de varios enzimas antioxidantes provocando un efecto de disminución, similar al equol, en especies oxigenadas y nitrogenadas (Navarro, 2005).

Otro efecto descrito es la inhibición de la agregación plaquetaria y la trombogénesis que puede ser debido a su actividad como inhibidoras de las tirosinquinasa, la inhibición competitiva de la unión del tromboxano A-2 a su receptor plaquetario o un mecanismo de bloqueo de los canales de calcio (Montalbán, 2005) (Committee on Toxicity, 2003).

## 3. Diabetes y obesidad

La evidencia experimental sugiere que dietas ricas en fitoestrógenos, como las que contienen proteína de soja, pueden tener efectos beneficiosos sobre diversos aspectos de la diabetes y la obesidad. Los efectos se han descrito tanto en humanos sanos como en obesos y en diabéticos; no está resuelto, sin embargo, cual de los componentes de la proteína de soja es el responsable. Podrían atribuirse a los fitoestrógenos, saponinas, inhibidor de la tripsina, a la naturaleza y cantidad de fibra consumida, a la composición de aminoácidos de la proteína consumida y a la composición en ácidos grasos

del aceite de soja o a efectos sinérgicos entre los factores citados (Bhathean y Velasquez, 2002). Son necesarios más estudios para esclarecer este punto.

Las dietas ricas en proteína de soja podrían mejorar la diabetes y la obesidad reduciendo la resistencia a la insulina (Teixeira et al., 2004) (Jayagopal et al., 2002) y la adiposidad a través de inhibición de la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas (Bhathean y Velasquez, 2002) o mediante una inhibición de la lipogénesis y un aumento de la lipólisis en hígado y tejido adiposo (Szkudelska et al., 2000), pero hay información contradictoria y en mujeres premenopáusicas no se han podido constatar efectos sobre la diabetes y la obesidad (Duncan et al., 1999a y 1999b).

#### 4. Osteoporosis

La observación de que las mujeres del sureste asiático manifiestan una menor incidencia de osteoporosis propició la hipótesis de que la soja o los fitoestrógenos de la soja podían ser una alternativa a la terapia hormonal en la prevención de esta patología de tanta incidencia en las mujeres posmenopáusicas. Se han revisado 31 ensayos clínicos para examinar los efectos de los fitoestrógenos sobre la masa ósea o su recambio, pero tan solo 6 de ellos utilizan criterios de inclusión (Cassidy, 2006b). Tres de estos ensayos utilizan extractos de isoflavonas o genisteína pura; dos de ellos sugiriendo un efecto sobre la densidad ósea en un intervalo entre 35 y 45mg de equivalente de aglicona (Clifton-Bligh et al. 2001) (Morabito et al. 2002), mientras que un tercero (Chen et al. 2003) no encuentra efectos. Otros tres ensayos utilizan un aislado de proteína de soja; y en tan solo un de ellos (Potter et al. 1998) se detectan efectos señalados, mientras que otros dos (Galagher et al. 2004) (Kreijkamp-Kaspers et al. 2004) no los detectan. La edad en la que aparece la menopausia no parece incidir sobre el posible efecto de los fitoestrógenos sobre la densidad o el contenido mineral en los huesos.

El mecanismo de acción aún no es del todo conocido, sugiriéndose que las isoflavonas modulan el sistema de la osteoprotegerina cuya alteración puede causar la osteoporosis. La osteoprotegerina es secretada por los osteoblastos que son los encargados de construir el hueso. Si la actividad de los osteoclastos, encargados de la reabsorción, es mayor que la de los osteoblastos habrá una reducción gradual de la estructura ósea, conduciendo a la osteoporosis. La osteoprotegerina neutraliza el sistema de ligandos nucleares  $\kappa\beta$  regulando la diferenciación de osteoclastos y su actividad.

Las isoflavonas y concretamente las genisteínas, estimulan la actividad de la osteoprogerina. Esta actividad moderada es suficiente para estimular una formación continua de los huesos (Morris et al., 2006) (Crisafulli et al., 2004).

Se puede afirmar que aunque hay algunas evidencias experimentales que sugieren una relación entre el consumo de isoflavonas y la mejora de las condiciones óseas, estas se consideran poco concluyentes (Cassidy, 2006b).

#### 5. Cáncer

Son muchos los estudios que han intentado establecer la relación entre el consumo de soja y la incidencia de diversos tipos de cáncer, ya que se ha observado que esta incidencia es mucho menor en países asiáticos donde el consumo de soja y sus derivados es elevado. También se ha establecido que en esta incidencia pueden jugar un papel importante el estilo de vida, la dieta y la ingesta de grasas



y fibras (Magee et al., 2004). Entre los distintos tipos de cáncer estudiados cabe destacar los de mama, endometrio, próstata y colón.

### **Cáncer de mama**

Los estudios en animales parecen mostrar resultados dispares, pudiéndose encontrar algunos donde se concluye que la genisteína puede ejercer un efecto protector en animales con cáncer inducido químicamente, mientras que otros estudios sugieren que la genisteína estimula el crecimiento de tumores mamarios implantados (Messina et al. 2006).

En España, la Sociedad Española de Ginecología y Fitoterapia (SEGIF) ha establecido que a la vista de los estudios científicos, no se han encontrado datos que sustenten adecuadamente un efecto protector de las isoflavonas sobre el desarrollo del cáncer de mama, aunque sí consideran establecido que las isoflavonas no suponen un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias mamarias. También se indica que no existen datos sobre su seguridad en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (Jamo, 2006).

### **Cáncer de endometrio**

Los resultados recogidos en la bibliografía respecto a los estudios sobre este tipo de cáncer parecen ser contradictorios. Por un lado, algunos autores han señalado que aunque se han podido medir varios efectos fisiológicos en el endometrio asociados a un consumo de isoflavonas, aún es necesario establecer el papel que éstas desempeñan (Hale et al., 2002). Se ha concluido que no se ha podido establecer una asociación directa entre la ingesta de fitoestrógenos y el cáncer de endometrio, destacando que los estudios en animales han dado lugar a resultados contradictorios (Committee on Toxicity, 2003).

### **Cáncer de próstata**

Algunos estudios han revelado una relación entre la formación de equol, metabolito de la diadzeína, y el cáncer de próstata. Un estudio reciente ha evaluado los efectos de la genisteína, daidzeína y otros metabolitos sobre células cancerígenas para determinar tanto su evolución o crecimiento como la integridad del ADN. Los resultados obtenidos han permitido concluir que las isoflavonas no provocan daños en el ADN ni fomentan el crecimiento de dichas células, además algunas de las isoflavonas suprimen el crecimiento de dichas células (Raschke et al., 2006).

Sin embargo, en estudios anteriores se sugiere que los datos epidemiológicos sobre la relación entre la ingesta de soja o derivados y la incidencia del cáncer de próstata son inconsistentes, ya que muy pocos de ellos han estudiado específicamente los fitoestrógenos. No obstante, existen estudios en roedores donde se han examinado específicamente los efectos de los fitoestrógenos, encontrándose un efecto protector (Committee on Toxicity, 2003).

### **Cáncer de colon**

Aunque diversos estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo de productos no fermentados de soja puede disminuir el riesgo de padecer cáncer de colon, es conocido que el consumo de pro-

ductos fermentados de soja está asociado con un incremento del riesgo. Los diversos estudios en animales han dado lugar a resultados dispares y contradictorios (Committee on Toxicity, 2003).

Estudios más recientes indican que aunque los resultados obtenidos sugieren que las isoflavonas pueden tener un efecto protector, son necesarios más estudios en animales para poder entender mejor este efecto (MacDonald et al., 2005).

## Toxicidad

No está clara la seguridad de las isoflavonas, la información toxicológica se considera insuficiente. Munro y colaboradores (2003) han revisado la literatura asociada con la seguridad de las isoflavonas, concluyendo que el consumo de isoflavonas es seguro si es en forma de productos de soja.

En Estados Unidos se ha evaluado recientemente la toxicidad de las formulaciones de soja para niños y de la genisteína sobre el sistema reproductor y el crecimiento (Rozman et al., 2006a) (Rozman et al., 2006b).

El panel de expertos que ha evaluado las formulaciones de soja para niños (Rozman et al., 2006a) concluye que no hay suficientes datos experimentales en humanos y animales para determinar su toxicidad, ya que la mayoría de estudios no tienen un grado de confianza suficiente (presentan problemas de diseño, número de individuos de la muestra estudiada, etc.). Hay estudios que indican que no hay diferencias significativas sobre el peso corporal e indicadores del sistema reproductor (edad de la menarquia, desarrollo de las mamas y duración ciclos menstruales en mujeres y edad de la primera eyaculación, aparición de pelo en el pecho y cambio de voz en hombres) entre individuos alimentados, cuando eran niños, con leche de vaca o formulación de soja (Strom et al., 2001). En cambio, algunos estudios encuentran efectos negativos de la formulación de soja, como es el desarrollo prematuro de las mamas en niñas (Freni-Titulaer et al., 1986). El panel de expertos que ha evaluado la genisteína concluye que, aunque no hay ensayos clínicos en humanos, los datos experimentales obtenidos con animales se pueden utilizar para evaluar el riesgo potencial de la genisteína en los humanos.

La genisteína purificada puede tener un efecto adverso sobre el desarrollo y sistema reproductor de la rata y ratón. Se ha establecido un LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) de 35 mg/kg peso corporal/día para los machos y de 44 mg/kg peso corporal/día para las hembras. Así, el panel de expertos considera que, en condiciones habituales, es muy difícil que las personas consuman una cantidad de genisteína suficiente para producir toxicidad; se estima que la población japonesa (la población humana más expuesta a la genisteína) consume 0,43 mg de genisteína/kg peso corporal/día, muy inferior al LOAEL basado en un estudio en roedores (Rozman et al., 2006b).

## Conclusiones del Comité Científico

Las evidencias epidemiológicas sugieren que el consumo de productos de soja está correlacionado con la mejora de los problemas asociados con la menopausia y la incidencia de enfermedades crónicas, como aterosclerosis, osteoporosis y ciertos tipos de cáncer. Los estudios con animales de labora-

torio y en cultivos celulares confirman esta correlación. En cambio los ensayos clínicos no son concluyentes y en ocasiones resultan contradictorios.

Los componentes más importantes de la soja en relación con las actividades biológicas reseñadas son la proteína de soja y la isoflavonas asociadas y son los que más se han estudiado en profundidad durante las últimas décadas.

No está claro que las isoflavonas tengan efectos beneficiosos sobre los síntomas de la menopausia y enfermedades crónicas, ya que hay ensayos clínicos que indican efectos positivos mientras que otros no encuentran diferencias. Posiblemente estas discordancias sean consecuencia de: 1) la utilización de diferentes extractos y dosis de isoflavonas y/o alimentos de soja, 2) diferencias en el metabolismo entre los individuos en el ensayo (productores o no de equol), 3) diferencias en la duración de los ensayos clínicos realizados, 4) posibles problemas en los criterios de inclusión y 5) una posible intervención de las diferentes dietas y estilos de vida de los individuos que participaban en los ensayos.

No existe información suficiente sobre el contenido de isoflavonas en los alimentos consumidos por los españoles, por lo que es difícil llegar a conclusiones precisas sobre el consumo habitual en la población. Se considera que el consumo medio de la población europea está por debajo de 1 mg/persona/día. No se ha encontrado ningún estudio concreto de estimación de la ingesta de isoflavonas en la población española.

La evidencia disponible indica que el consumo de isoflavonas en forma de alimentos derivados de la soja es seguro (Munro et al., 2003). Teniendo en cuenta la estructura química y las características toxicológicas de la genisteína, no existen evidencias para deducir que la cantidad habitual en los alimentos produzca efectos adversos.

No hay información suficiente como para concluir si el consumo de formulaciones a base de soja para bebés produce efectos sobre el desarrollo.

## Referencias

- Albert, A., Altare, C., Baro, F., Buendía, E., Cabero, A., Cancelo, M.J., Castelo-Branco, C., Chantre, P., Duran, M., Haya, J., Imbert, P., Julia, D., Lanchares, J.L., Llaneza, P., Manubens, M., Minano, A., Quereda, F., Ribes, C., Vazquez, F. (2002). Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. *Phytotherapy Research*, vol. 9, pp: 85-92.
- Brown, N.M., Setchell, K.D.R. (2001). Animal models impacted by phytoestrogens in commercial chow: implications for pathways influenced by hormones. *Lab Invest.* vol 81, pp: 735-747.
- Bryant, M., Cassidy, A., Hill, C., Powell, J., Talbot, D., Dye, L. (2005). Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *Br. J. Nutr* vol 93 (5), pp: 731-739.
- Bhathena, S.J., Velasquez, M.T (2002). Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am. J. Clin. Nutr*, vol 76, pp: 1191-1201.
- Cassidy, A., Albertazzi, P., Lise Nielsen, I., Hall, W., Williamson, G., Tetens, I., Atkins, S., Cross, H., Manios, Y., Wolk, A., Steiner, C., Branca, F. (2006b). Critical review of health effects of soyabean phytoestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc.* vol 65(1), pp: 76-92.
- Cassidy, A., Brown, J.E., Hawdon, A., Faughnan, W.S., King, L.J., Millward, J., Zimmer-Nechemias, L., Wolfe, B.,

- Setchell, K.D.R. (2006a). Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. *J. Nutr.*, vol 136 (1), pp. 45-51.
- Chen, Y.M., Ho, S.C., Lam, S.S., Ho, S.S., Woo, J.L. (2003). Soy isoflavonas have a favourable effect on bone loss in Chinese post-menopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* vol 88, pp: 4740-4747.
- Clifton-Bligh, P.B., Baber, R.J., Fulcher, G.R., Nery, M.L., Moreton, T. (2001). The effect of isoflavonas extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause*, vol 8, pp: 259-265.
- Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT) (2003). *Phytoestrogens and Health*. The Food Standards Agency, Reino Unido. ([http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/COTwg/wg\\_phyto/](http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/COTwg/wg_phyto/))
- Crisafulli, A., Altavilla, D., Squadrito, G. (2004). Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappa $\beta$  ligand-ostoprotegerin system in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* , vol 89 (1), pp: 188-192.
- Duncan, A.M., Underhill, K.E.W., Xu, X., Lavalleur, J., Phipps, W.R., Kurzer, M.S. (1999a). Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol 84, pp: 3479-3484.
- Duncan, A.M., Merz, B.E., Xu, X., Nagel, T.C., Phipps, W.R., Kurzer, M.S. (1999b). Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol 84, pp: 192-197.
- Eldrige, A.C., Kwolek, W.F. (1983). Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J. Agric. Food. Chem.*, vol 31, pp: 394-396.
- Fitzpatrick, L.A. (2003). Phytoestrogens-mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab. Clin. North Am.*, vol 32, pp: 233-252.
- Freni-Titulaer, L.W., Cordero, J.F., Haddock, L., Lebron, G., Martinez, R., Mills, J.L. (1986). Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am. J. Dis. Child.* vol 140, pp: 1263-1267.
- Gallagher, J.C., Satpathy, R., Rafferty, K., Haynatzka, V. (2004). The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause*, vol 11, pp: 290-298.
- Hale, G.E., Hughes, C.L., Cline, J.M. (2002). Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk", and isoflavones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol 87, pp: 3-15.
- Hanson, L.N., Engelman, H.M., Alekel, D.L., Schalinske, K.L., Kohut, M.L., Reddy, M.B. (2006). Effects of soy isoflavones and phytate on homocysteine, C-reactive protein, and iron status in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* Vol 84 (4), pp: 774-780.
- Head, K (1999). In: *Textbook of natural medicine*. Soy isoflavones and other constituents. Pizzorno, J.E., Murray, M., eds. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; pp. 953-965.
- Heald, C.L., Bolton-Smith, C., Ritchie, M.R., Morton, M.S., Alexander, F.E. (2006). Phytoestrogen intake in Scottish men: use of serum to validate a self-administered food-frequency questionnaire in older men. *Eur. J. Clin. Nutr.* vol 60(1), pp: 129-135.
- Hedlund, T.E., Maroni, P.D., Ferucci, P.G., Dayton, R., Barnes, S., Jones, K., Moore, R., Ogden, L.G., Wahala, K., Sackett, H.M., Gray, K.J. (2005). Long-term dietary habits affect soy isoflavone metabolism and accumulation in prostatic fluid in caucasian men. *J. Nutr.*, vol 135 (6), pp: 1400-1406.
- Hwang, C.S., Kwak, H.S., Lim, H.J., Lee, S.H., Kang, Y.S., Choe, T.B., Hur, H.G., Han, K.O. (2006). Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* vol 101 (4-5), pp: 246-253.
- Izumi, T., Piskula, M.K., Osawa, S., Obata, A., Tobe, K., Saito, M., Kataoka, S., Kubota, Y., Kikuchi, M. (2000). Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J. Nutr.* vol 130, pp: 1695-9.
- Jamo on line. Las isoflavonas son un tratamiento seguro y muy bien tolerado para el síndrome climatérico. 2006. <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/press.plantilla?ident=43772>

- Jayagopal, V., Albertazzi, P., Kilpatrick, E.S., Howarth, E.M., Jennings, P.E., Hepburn, D.A., Atkin, S.L. (2002). Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* vol 25, pp: 1709-1714.
- Kano, M., Takayanagi, T., Harada, K., Sawada, S., Ishikawa, F. (2006). Bioavailability of isoflavones after ingestion of soy beverages in healthy adults. *J. Nutr.*, vol 136 (9), pp: 2291-2296.
- Kiely, M., Faughnan, M., Wahala, K., Brants, H., Mulligan, A. (2003). Phyto-oestrogen levels in foods: The design and construction of the VENUS database. *Br. J. Nutr.* vol 89 Suppl 1:519-23
- Krebs, E.E., Ensrud, K.E., MacDonald, R., Wilt, T.J. (2004). Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, vol 104 (4), pp: 824-836.
- Kreijkamp-Kaspers, S., Kok, L., Grobbee, D.E., deHaan, E.H., Aleman, A., Lampe, J.W., van der Schouw, Y.T. (2004). Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Ass.* vol 292, pp: 65-74.
- Kronenberg, F., Fugh-Berman, A. (2002). Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, vol 137 (10), pp: 805-813.
- Lampe, J.W. (2003). Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J. Nutr* vol 133, pp: 956-964.
- Lampe, J.W., Gustafson, D.R., Hutchins, A.M., Martini, M.C., Li, S., Wahala, K., Grandits, G.A., Potter, J.D., Slavin, J.L. (1999). Urinary isoflavonoid and lignan excretion on a Western diet: relation to soy, vegetable, and fruit intake. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol 8, pp: 699-707.
- Lapčák, O., Hill, M., Hampl, R., Wa'ha'ala, K., Adlercreutz, H. (1998). Identification of isoflavonoids in beer. *Steroids*, vol 63, pp: 14-20.
- Magee, P.J., Rowland, I.R. (2004). Phytoestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br. J. Nutr.*, vol 91 (4), pp: 513-531.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., Jimenez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol 79, pp: 727-747.
- Mazur, W. (1998) Phytoestrogen content in foods. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, vol 12, pp: 729-742.
- MacDonald, R.S., Guo, Y., Copeland, J., Browning, J., Sleper, D., Rottinghaus, G.E., Berthow, M.A. (2005). Environmental influences on isoflavones and saponins in soybeans and their role in colon cancer. *J. Nutr.*, vol 135 (5), pp: 1239-1242.
- Messina, M., McCaskill, W., Lampe, J.W. (2006). Addressing the soy and breast cancer relationship: Review, commentary, and workshop proceedings. *J. Nutr. Cancer. Inst.*, vol 98, pp: 1275-1284.
- Montalbán, E. (2005). Isoflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia. *Ginecol. Obstet. Clín.*, vol 6 (4), pp: 221-229.
- Morabito, N., Crisafulli, A., Vergara, C., Gaudio, A., Lasco, A., Frisina, N., D'Anna, R., Corrado, F., Pizzoleo, M.A., Cincotta, M., Altavilla, D., Ientile, R., Squadrito, F. (2002) Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J. Bone. Min. Res.*, vol 17, pp: 1904-1912.
- Morris, C., Thorpe, J., Ambrosio, L., Santin, M. (2006). The soybean isoflavone genistein induces differentiation of MG63 human osteosarcoma osteoblasts. *J. Nutr.*, vol 136(5), pp: 1166-1170.
- Mulligan, A.A., Welch, A.A., McTaggart, A.A., Bhaniani, A., Bingham, S.A. (2006). Intakes and sources of soya foods and isoflavones in a UK population cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur. J. Clin. Nutr.*; doi: 10.1038/sj.ejcn.1602509.
- Munro, I.C., Harwood, M., Hlywka, J.J., Stephen, A.M., Doull, J., Flamm, W.G., Adlercreutz, H. (2003). Heart and Stroke foundation of Canada. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr. Rev.*, vol 61(1), pp: 1-33.
- Navarro Moll, M<sup>a</sup>. C. (2005). Mecanismo de acción de las isoflavonas. *Ginecol. Obstet. Clín.* Vol 6(3), pp:159-165.
- Nagata, C., Takatsuka, N., Kawakani, N., Shimizu, H. (2001). Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am. J. Epidemiol.*, vol 153, pp: 790-793.
- Nelson, H.D., Vesco, K.K., Haney, E., Fu, R., Nedrow, A., Miller, J., Nicolaidis, C., Walker, M., Humphrey, L. (2006).

- Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, vol 295(17), pp: 2057-71.
- Potter, S.M., Braum, J.A., Teng, H.Y., Stillman, R.J., Shay, N.F., Erdman, J.W. (1998). Soy protein and isoflavonas: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol 68, pp: 1375S-1379S.
- Raschke, M., Wahala, K., Beatrice, L. (2006). Reduced isoflavone metabolites formed by the human gut microflora suppress growth but do not affect DNA integrity of human prostate cancer cells. *Br. J. Nutr.*, vol 96(3), pp: 426-434.
- Richelle, M., Prodmore-Merten, S., Bodenstab, S., Enslin, M., Offord, E.A. (2002). Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by  $\beta$ -glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. *J. Nutr.* vol 132, pp: 2587–2592.
- Ronis, M.J., Little, J.M., Barone, G.W., Chen, G., Radomska-Pandya, A., Badger, T.M. (2006) Sulfation of the isoflavones genistein and daidzein in human and rat liver and gastrointestinal tract. *J. Med. Food.* Vol 9(3), pp: 348-355.
- Rozman, K.K., Bhatia, J., Calafat, A.M., Chambers, C., Culty, M., Etzel, R.A., Flaws, J.A., Hansen, D.K., Hoyer, P.B., Jeffery, E.H., Kesner, J.S., Marty, S., Thomas, J.A., Umbach, D. (2006a).: NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of soy formula. *Birth. Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* vol 77(4), pp: 280-397.
- Rozman, K.K., Bhatia, J., Calafat, A.M., Chambers, C., Culty, M., Etzel, R.A., Flaws, J.A., Hansen, D.K., Hoyer, P.B., Jeffery, E.H., Kesner, J.S., Marty, S., Thomas, J.A., Umbach, D. (2006b). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of genistein. *Birth. Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.*, vol 77(6), pp: 485-638.
- Sacks, F.M., Lichtenstein, A., Van Horn, L., Harris, W., Kris-Etherton, P., Winston, M. (2006) Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the american heart association nutrition committee. *Circulation*, vol 113, pp: 1034-1044.
- Setchell, K.D., Clerici, C., Lephart, E.D., Cole, S.J., Heenan, C., Castellani, D., Wolfe, B.E., Nechemias-Zimmer, L., Brown, N.M., Lund, T.D., Handa, R.J., Heubi, J.E. (2005). S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol 81(5), pp: 1072-1079.
- Setchell, K.D.R., Brown, N.M., Lydeking-Olsen, E. (2002b). The clinical importance of the metabolite equol-A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J. Nutr.*, vol 132, pp: 3577–3584.
- Setchell, K.D.R., Brown, N.M., Zimmer-Nechemias, L., Brashear, W.T., Wolfe, B.E., Kirschner, A.S., Heubi, J.E. (2002a). Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* vol 76, pp: 447–454.
- Somekawa, Y., Chiguchi, M., Ishibashi, T., Aso, T. (2001). Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet. Gynecol.*, vol 97, pp: 109-115.
- Strom, B.L., Schinnar, R., Ziegler, E.E., Barnhart, K.T., Sammel, M.D., Macones, G.A., Stallings, V.A., Drulis, J.M., Nelson, S.E., Hanson, S.A. (2001). Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*, vol 286, pp: 817-814.
- Szkudelska, K., Nogowski, L., Szkudelski, T. (2000). Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol 75, pp: 265-271.
- Teixeira, S., Tappenden, K.A., Carson, L., Jones, R., Prabhudesai, M., Marshall, W., Erdman, J.W. (2004). Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J. Nutr.*, vol 134(8), pp: 1874-1880.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2002. USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods, Release 1.3 - 2002. Nutrient Data Laboratory Web site: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html>

- Valsta, L.M., Kilkkinen, A., Mazur, W., Nurmi, T., Lampi, A.M., Ovaskainen, M.L., Korhonen, T., Adlercreutz, H., Pietinen, P. (2003). Phyto-oestrogen database of foods and average intake in Finland. *Br. J. Nutr.*, vol 89 Suppl 1:S31-38.
- Van Erp-Baart, M.A., Brants, H.A., Kiely, M., Mulligan, A., Turrini, A., Sermoneta, C., Kilkkinen, A., Valsta, L.M. (2003). Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. *Br. J. Nutr.*, vol 89 Suppl 1:S25-30.
- Wang, H.J., Murphy, P.A. (1994a). Isoflavone Composition of American and Japanese Soybeans in Iowa: Effects of Variety, Crop Year, and Location. *J. Agric. Food Chem.*, vol 42, pp: 1674-1677.
- Weggemans, R.M., Trautwein, E.A. (2003). Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol 57(8), pp: 940-946.
- Wiseman, H., Casy, K., Bowey, E.A., Duffy, R., Davies, M., Rowland, I.R., Lloyd, A.S., Murray, A., Thompson, R., Clarke, D.B. (2004). Influence of 10 wk of soy consumption on plasma concentrations and excretion of isoflavonoids and on gut microflora metabolism in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol 80; pp: 692-699.
- Xiao, C.W., Wood, C., Gilani, G.S (2006). Nuclear receptors: potential biomarkers for assessing physiological functions of soy proteins and phytoestrogens. *J. AOAC Int.* vol 89(4), pp: 1207-1214.
- Xu, X., Wang, H.J., Murphy, P.A., Hendrich, S. (2000). Neither background diet nor type of soy food affects short-term isoflavone bioavailability in women. *J. Nutr.*, vol 130, pp: 798-801
- Zubik, L., Meydani, M. (2003). Bioavailability of soybean isoflavones form aglycone and glucoside from in American women. *Am. J. Clin. Nutr.* vol 77, pp: 1459-1465.







