

# **Alergias alimentarias: Importancia del control de alérgenos en alimentos**

## **Food allergies: The importance of food allergen management**

De la Cruz, Silvia; González, Isabel; García, Teresa; Martín, Rosario

*Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.*

Recibido: 8/febrero/2018. Aceptado: 20/abril/2018.

### **RESUMEN**

La alergia alimentaria se define como una reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos que tiene lugar en individuos sensibles tras el contacto con un alérgeno alimentario. Dentro del grupo de las alergias alimentarias, la mediada por IgE tiene una mayor repercusión desde el punto de vista clínico, ya que puede desembocar en la aparición de reacciones graves. Distintos estudios sobre la prevalencia de la alergia alimentaria señalan que es un problema de salud pública en auge que afecta en torno al 1-3 % de la población adulta y al 4-7 % de la población infantil. Dado que el único método efectivo para prevenir la aparición de las alergias alimentarias es la total evitación del ingrediente alergénico en cuestión, distintos organismos reguladores han promulgado leyes que obligan a declarar la presencia de determinados ingredientes alergénicos en el etiquetado de los alimentos. Si bien el etiquetado de los alimentos proporciona una información valiosa para los consumidores alérgicos, la industria alimentaria se enfrenta al reto de detectar la presencia de alérgenos no declarados u ocultos. Esto se traduce en la necesidad de disponer de métodos sensibles y fiables para la detección y cuantificación de alérgenos. No obstante, como no existe un consenso claro para definir la concentración mínima de alérgeno capaz de desencadenar una reacción alérgica, que se suma a la falta de directrices homologadas encaminadas a la confirmación y el manejo del riesgo de alérgenos, se tiende al abuso por parte

de la industria alimentaria en lo que al etiquetado preventivo se refiere.

### **PALABRAS CLAVE**

Alergias alimentarias, etiquetado de alimentos.

### **ABSTRACT**

Food allergy is defined as an immune system-mediated hypersensitivity reaction that takes place in sensitized individuals when coming into contact with food allergens. From a clinical standpoint, IgE-mediated allergic reactions are considered of high importance, as they can result in fatal reactions. Several studies about prevalence of food allergies highlight that it is a rapidly growing public health problem that affects an estimated 1-3 % of adult and 4-7 % of child population. As the only way to prevent the onset of food allergies is total avoidance of the offending food, different regulatory agencies have enacted regulations enforcing declaration of the presence of allergenic ingredients in food labels. Although food labeling provides useful information to allergic consumers, food industry is challenged to reveal the presence of hidden or not declared allergens in foodstuffs. To this end, sensible and reliable methods to detect and quantify the presence food allergens are required. However, the lack of agreement to establish the minimum amount of food allergen able to trigger an allergic reaction, together with the lack of sanctioned guidelines to confirm the presence and to guide risk management of food allergens, is translated into a tendency towards the overuse of advisory food allergen labelling by food industries.

### **KEYWORDS**

Food allergy, food labeling.

**Correspondencia:**  
Rosario Martín  
rmartins@vet.ucm.es

## ABREVIATURAS

EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.

Ig: inmunoglobulina.

OAS: síndrome de alergia oral.

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

FSA: Agencia de Estándares Alimentarios.

FDE: Agencia Europea de Alimentos y Bebidas.

BRC: Consorcio Minorista Británico.

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.

## INTRODUCCIÓN

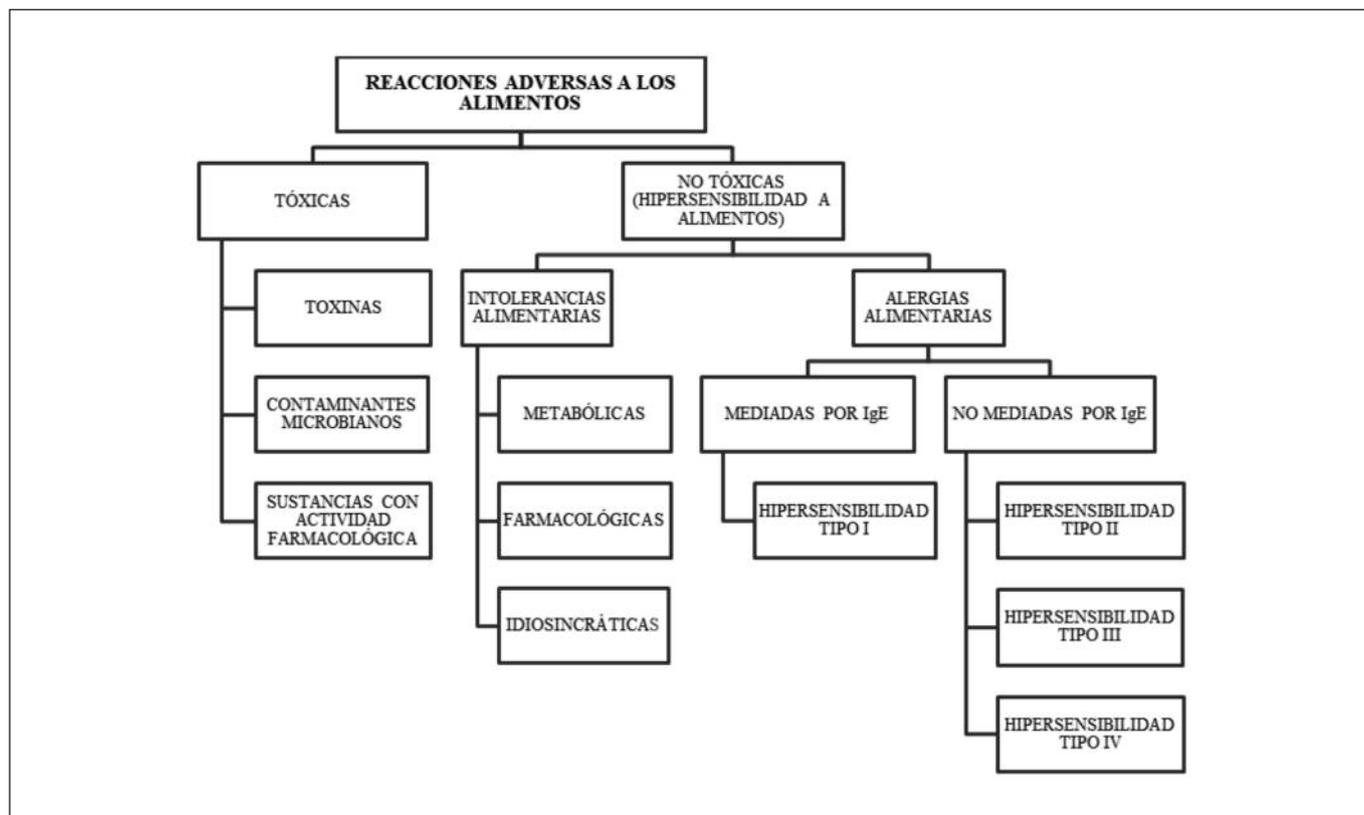
La reacción adversa a los alimentos hace referencia a cualquier respuesta anormal desde el punto de vista clínico, producida tras la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o de un aditivo alimentario contenido en el mismo. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) clasifica las reacciones adversas a los alimentos como tóxicas y no

tóxicas (**Figura 1**). Las reacciones tóxicas están producidas por alimentos que contienen toxinas, contaminantes microbianos o sustancias con actividad farmacológica, y pueden aparecer en cualquier individuo que consuma el alimento, siempre y cuando la cantidad ingerida de este sea lo suficientemente elevada, puesto que no dependen de la susceptibilidad individual. Por el contrario, las reacciones no tóxicas, o de hipersensibilidad a alimentos, solo ocurren en individuos susceptibles. A su vez, las reacciones no tóxicas pueden clasificarse en intolerancias alimentarias, si no están mediadas por mecanismos inmunitarios, y alergias alimentarias, cuando hay un mecanismo de tipo inmunitario de base. Las intolerancias alimentarias se dividen a su vez en metabólicas (como la deficiencia en lactasa que afecta a gran parte de los adultos en la población mundial), farmacológicas (como las producidas por aminas vasoactivas) y las ocasionadas por mecanismos desconocidos. En el grupo de alergias alimentarias podemos distinguir las mediadas por inmunoglobulinas E (IgE) y las no mediadas por IgE<sup>1-3</sup>.

## ALERGIA ALIMENTARIA

La alergia alimentaria se define como una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos que se produce tras la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o de un aditivo alimentario contenido en el mismo, y

**Figura 1.** Clasificación de reacciones adversas a los alimentos según la EAACI.



que engloba un espectro de síntomas que comprende desde urticaria hasta reacciones anafilácticas severas.

Los alérgenos son los antígenos desencadenantes de la alergia. Aunque en teoría cualquier proteína presente en el alimento puede sensibilizar el sistema inmune, la mayor parte de los alérgenos que reaccionan con inmunoglobulinas IgE e IgG son proteínas o glicoproteínas relativamente resistentes a la digestión y al cocinado. Los alérgenos alimentarios se engloban en un número limitado de familias proteicas, cada una de ellas con propiedades moleculares diferentes, lo que conlleva la existencia de diversas rutas de sensibilización en función de la familia de alérgenos de la que se trate. Aquellos alérgenos alimentarios frente a los cuales la sensibilización tiene lugar a través del tracto gastrointestinal, presentan características moleculares que tienden a incrementar su estabilidad térmica así como su resistencia a la desnaturalización por proteasas. En este sentido, cabe señalar a dos familias de alérgenos: las caseínas y las cupinas, las cuales mantienen su alergenidad aún después de haber sido digeridas. Por el contrario, los alérgenos vegetales relacionados con el polen normalmente no poseen características moleculares que incrementen su estabilidad, por lo que solo inducen síndrome de alergia oral (OAS, *oral allergy syndrome*) como reacción secundaria a una sensibilización primaria al polen. En el caso particular de los alérgenos alimentarios, alrededor del 65 % de los alérgenos de plantas pertenecen a cuatro familias proteicas: prolaminas, cupinas, homólogos de Bet v 1 y profilinas. De igual manera, los alérgenos alimentarios animales pueden clasificarse en tres familias principales: tropomiosina, proteínas mano EF y caseínas<sup>4-7</sup>.

La sensibilización a los alérgenos alimentarios puede ocurrir a través del tracto gastrointestinal (en el caso de los verdaderos alérgenos alimentarios) o vía pulmonar (en el caso de los aeroalérgenos con reactividad cruzada). La mucosa intestinal constituye una barrera defensiva primaria frente a los alérgenos, así como frente a los microorganismos, gracias a los mecanismos defensivos que posee: ácido gástrico, mucus, un epitelio intestinal íntegro, enzimas digestivas, peristaltismo intestinal, así como otros factores inespecíficos que constituyen la barrera no inmunológica. Por su parte, la barrera inmunológica engloba a los mecanismos de respuesta innatos (péptidos antimicrobianos, células inmunes que expresan receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos, etc.) y a los mecanismos adaptativos (linfocitos, IgA). En determinadas ocasiones, macromoléculas intactas o bacterias penetran la barrera mucosa o incluso son captadas activamente por el epitelio intestinal. Este fenómeno puede resultar beneficioso a la hora de capturar factores de crecimiento esenciales, así como para muestrear el ambiente antigénico del tracto gastrointestinal, lo que permite la inducción de tolerancia inmunitaria frente a los antígenos ambientales. Sin embargo, en los casos de alergia alimentaria, determinados alimentos producen una respuesta adaptativa

intensa, que conlleva la aparición de células T productoras de citoquinas Th2, IgE específicas del alérgeno, y en casos de reiteradas exposiciones a este, degranulación de basófilos y mastocitos<sup>8,9</sup>.

## ALERGIA ALIMENTARIA MEDIADA POR IgE (HIPERSENSIBILIDAD TIPO I)

La alergia alimentaria comienza con un proceso de sensibilización del organismo, durante el cual se produce el contacto con un alérgeno alimentario de manera repetitiva. La primera etapa de la enfermedad, denominada fase de inducción o de sensibilización, transcurre sin sintomatología, y en ella los linfocitos B producen IgE específicas que se distribuyen por todo el organismo a través del torrente sanguíneo. La exposición del individuo sensible al alérgeno resulta en la unión de las IgE a los mastocitos tisulares y a los granulocitos basófilos circulantes. La posterior exposición a ese mismo alérgeno (en la denominada fase de provocación) activa la liberación de mediadores pro-inflamatorios por parte de los mastocitos y los basófilos sensibilizados, lo que se traduce en el desencadenamiento del cuadro clínico de la alergia. Por lo tanto, para que tenga lugar una reacción alérgica de tipo I, es necesaria la aparición de IgE específicas de antígeno producidas por linfocitos B<sup>8,10</sup>.

La alergia alimentaria mediada por IgE es la que tiene mayor repercusión desde el punto de vista clínico, ya que puede conllevar la aparición fulminante de reacciones graves o fatales. Este tipo de reacción presenta manifestaciones clínicas bien definidas, y cursa con síntomas que implican a los sistemas respiratorio, digestivo, cardiovascular o la piel<sup>11</sup>. La severidad de los síntomas puede variar desde moderada (erupción, urticaria, picor, lagrimeo, enrojecimiento ocular, irritación labial y ocular, náuseas, vómitos, diarreas, etc.) a severa (dificultad respiratoria, hipotensión, choque anafiláctico, etc.), y su gravedad dependerá de la edad, la sensibilidad individual, el nivel de exposición (*i.e.* cantidad de alimento consumido) y la existencia de otros factores concomitantes, como el asma o el uso de determinados medicamentos, como esteroides o antihistamínicos. Existen estudios clínicos que muestran que el nivel de sensibilidad dentro de una población alérgica puede variar en órdenes de magnitud<sup>12</sup>. Esto significa que una misma exposición a un alérgeno puede tener diferentes consecuencias en función del individuo.

## PREVALENCIA DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

La alergia alimentaria es un problema de salud pública que afecta a la calidad de vida de los consumidores, y cuya prevalencia se ha visto incrementada de manera significativa en los últimos años, observándose un aumento en la demanda de prestaciones sanitarias<sup>13-16</sup>. De hecho, en Europa se ha observado un incremento de los casos de alergias alimentarias en niños de aproximadamente el 50 % entre los años 1997 y 2011, mientras que las hospitalizaciones debidas a reacciones

alérgicas severas han aumentado siete veces durante la pasada década. Diversos estudios sobre la prevalencia de la alergia alimentaria estiman que afecta en torno al 2-4 % de la población<sup>16-19</sup>, observándose un repunte del 6-8 % en niños de 1 año de edad, y disminuyendo de manera gradual hasta el 2-4 % en niños de mayor edad y adultos. Esta disminución es un reflejo del hecho de que muchas de las alergias que aparecen en edades tempranas se resuelven. El porcentaje, así como la probabilidad de resolución varían significativamente entre alimentos. Normalmente las alergias al huevo, leche, trigo y soja se resuelven en la infancia, mientras que la alergia a los cacahuets, frutos de cáscara, sésamo, pescado, crustáceos y marisco tienden a persistir<sup>20</sup>. El motivo de por qué ciertos individuos terminan desarrollando una tolerancia natural todavía no se conoce. Existen estudios que indican que el 75 % de las reacciones alérgicas que se desencadenan en niños lo hacen frente a un número limitado de alimentos, entre los que se incluyen el huevo, cacahuete, leche, pescados y ciertos frutos de cáscara, mientras que en adultos, frutas del grupo del látex (v.g. kiwi, plátano), frutas de la familia *Rosaceae* (v.g. manzanas, peras, ciruelas), vegetales de la familia *Apiaceae* (v.g. zanahoria, apio), el cacahuete y varios frutos de cáscara, son responsables del 50 % de las reacciones alérgicas<sup>21-24</sup>. También existen variaciones geográficas en la prevalencia de las alergias, puesto que estas son reflejo de la variación de la dieta entre diferentes culturas. Por otra parte, ciertas diferencias observadas pueden explicarse por la variación genética de la población, o por la exposición a determinados factores ambientales, como la luz solar (que se relaciona con los niveles de vitamina D), o con elementos relacionados con la denominada "hipótesis de la higiene". No obstante, todavía se desconoce la causa responsable del aumento observado en el número de casos de alergia. El hecho de que este aumento se haya producido en un corto espacio de tiempo sugiere que no solo están implicados factores genéticos, si no que los ambientales han jugado también un papel importante. Además, la alergia alimentaria presenta mayor prevalencia en países desarrollados, observándose que personas que migran de un país en vías de desarrollo a otro desarrollado adquieren el mismo riesgo de padecer alergia que posee el país de adopción. Esto induce a pensar que la causa del aumento de los casos de alergia puede estar relacionada con el estilo de vida moderno. Si bien los factores medioambientales parecen estar asociados con el desarrollo de atopías y eccemas, se desconoce si estos mismos están implicados en el desarrollo de alergias alimentarias. También parece ser que existen otros factores involucrados, como son la modificación de los métodos de procesado de alimentos, el uso indiscriminado de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, el empleo de ungüentos que contienen alérgenos alimentarios, o la introducción de forma tardía de ingredientes alérgicos en la dieta de los niños. De hecho, el reciente incremento en casos de alergia infantil se atribuye a modificaciones ambientales, como variaciones en

la dieta y reducción de las exposiciones a enfermedades durante la infancia temprana. Una de las hipótesis barajadas es que la reducción de infecciones y la menor exposición a microorganismos puede impedir que se desarrollen respuestas inmunorreguladoras tempranas, lo que hace que el sistema inmune sea más susceptible a reacciones inadecuadas frente a antígenos en principio inocuos, resultando en el desencadenamiento de reacciones alérgicas<sup>25,26</sup>.

Hay que señalar que los estudios sobre prevalencia de alergias alimentarias basados en cuestionarios personales son imprecisos, ya que existen múltiples razones que hacen pensar que el número de casos de alergia puede estar sobrestimado, como la dificultad por parte de los individuos estudiados de diferenciar entre intolerancia alimentaria y alergia. El método idóneo para la realización de un estudio de prevalencia de alergias alimentarias mediadas por IgE es la provocación oral a doble ciego controlada con placebo. No obstante, este tipo de estudio también se encuentra limitado por diferencias metodológicas existentes entre distintos estudios, como la elección de alérgenos alimentarios, y el criterio que define una reacción positiva. Además, los estudios a gran escala no son siempre posibles por problemas de conformidad, riesgo para los pacientes y elevado coste. En estos casos se suele emplear la detección de IgE específicas como marcador indirecto de la alergia, en ocasiones en combinación con los síntomas que aparecen tras la ingestión del alimento<sup>25,27</sup>.

## DOSIS UMBRAL

La concentración mínima de alérgeno que es capaz de desencadenar una reacción alérgica se conoce como dosis umbral. A pesar de la dificultad de determinar dicho valor, existe cierto consenso científico en establecer los límites de detección para diferentes ingredientes alérgicos entre 1 y 100 mg kg<sup>-1</sup>, dependiendo del alimento<sup>12,28-30</sup>. Sin embargo, otros estudios evidencian la existencia de grandes diferencias en los valores umbral existentes entre individuos. Es muy difícil proponer un valor de concentración máxima de alimento que no sea capaz de causar ningún efecto adverso, puesto que incluso cantidades traza del alérgeno son capaces de inducir reacciones anafilácticas severas en individuos sensibles. En este sentido, se ha comprobado que 30 µg de avellana, 0.07 µg de leche, 0.003 µg de huevo, o de 0.5 µg de cacahuete son cantidades capaces de provocar reacciones alérgicas en individuos sensibles<sup>31,32</sup>. La excepción la podemos observar en el caso del gluten (ingrediente responsable de la enfermedad celiaca), cuya ausencia sí se puede declarar, según lo establecido por el Reglamento (UE) 828/2014, en aquellos alimentos que lo contengan en concentraciones inferiores a 20 mg kg<sup>-1</sup>.

## INFORMACIÓN ALIMENTARIA FACILITADA AL CONSUMIDOR

En los últimos años ha mejorado significativamente la cantidad de información disponible para el consumidor sobre la

presencia de ingredientes alergénicos que se emplean de manera voluntaria en los alimentos. Inicialmente, fue en el *Codex Alimentarius* donde, en 1999, se publicó una lista de alérgenos prioritarios. Esta lista se tomó posteriormente como punto de partida por la Comisión Europea y otros organismos oficiales para promulgar una legislación específica obligando a declarar en el etiquetado de los alimentos aquellos ingredientes alergénicos incluidos en un listado<sup>33</sup>. Aunque se ha demostrado que muchos alimentos tienen el potencial de provocar reacciones alérgicas en individuos sensibles, en términos prácticos únicamente un número limitado de alimentos se han identificado como alérgenos prioritarios atendiendo a su prevalencia y severidad. En la actualidad, los principales criterios para identificar un alimento como alergénico son su prevalencia en la población, la gravedad de las reacciones que provoca, y su dosis umbral cuándo esta está disponible. De hecho, la prevalencia en la población es un indicador crítico que concierne a la salud pública, y es un criterio obligatorio para clasificar un alérgeno como importante. El Reglamento (UE) 1169/2011, sobre información alimentaria facilitada al consumidor recoge, en su Anexo II, 14 grupos de alimentos alergénicos que han de ser declarados de forma obligatoria en el etiquetado de los alimentos si se emplean como ingredientes, con independencia de la cantidad empleada. Esta lista incluye cereales que contienen gluten, crustáceos, huevos, pescado, cacahuete, soja, leche, frutos de cáscara (almendra, avellana, nuez, anacardo, pacana, nuez de Brasil, pistacho y macadamia), apio, mostaza, sésamo, altramuza y moluscos. Además, los sulfitos o el dióxido de azufre también se tienen que declarar cuando sus niveles superen los 10 mg kg<sup>-1</sup>. La presencia de ingredientes alergénicos es también de declaración obligatoria en alimentos que se presenten sin envasar al consumidor final y a las colectividades, en los envasados en los lugares de venta a petición del comprador, en los envasados por los titulares del comercio al por menor para su venta inmediata en un establecimiento de su propiedad, y en los contemplados en los supuestos anteriores y ofrecidos para la venta mediante comunicación a distancia (Real Decreto 126/2015).

Si bien la declaración de ingredientes alergénicos en el etiquetado de alimentos proporciona una información útil a los consumidores alérgicos, la industria alimentaria se enfrenta al reto de detectar la presencia de alérgenos no declarados u ocultos. Un alimento puede contener alérgenos ocultos como resultado de la presencia involuntaria o no declarada de estos en las materias primas empleadas en su elaboración, y también como resultado de la contaminación cruzada producida por el empleo de la misma maquinaria de procesado, por mezcla de ingredientes por parte de proveedores, o por adulteración fraudulenta. Los problemas de contaminación alimentaria pueden producirse ocasionalmente a pesar de los esfuerzos de las industrias de eliminar los restos de ingredientes alergénicos<sup>34</sup>. En este sentido, la industria alimentaria trata de minimizar este riesgo mediante el desarrollo de pla-

nes de control de alérgenos y procedimientos de limpieza validados. No obstante, con objeto de asegurar que el producto final no contiene alérgenos, se han de implementar diferentes métodos analíticos. Por lo tanto, para poder proporcionar una correcta información a los consumidores alérgicos, se necesitan métodos fiables para la detección y cuantificación de alérgenos. Hasta la fecha, se han diseñado diferentes estrategias para la detección de la presencia de ingredientes alergénicos en productos alimentarios, que están encaminados bien a la detección de una o varias proteínas alergénicas específicas (análisis directo) o bien a la detección de una proteína no alergénica o de ADN del ingrediente alergénico (análisis indirecto)<sup>30</sup>.

## PLANES DE CONTROL DE ALÉRGENOS

Debido a la falta de consenso existente para determinar cuál es la dosis umbral de los alérgenos, se ha producido cierto abuso por parte de la industria alimentaria en lo que al etiquetado preventivo se refiere, con el empleo de advertencias del tipo "puede contener". Sin embargo, en un entorno en el que no se dispone de directrices homologadas encaminadas a la confirmación y el manejo del riesgo de alérgenos, se desconoce cuál es el mejor método para controlar el riesgo causado por la presencia de alérgenos. Esto se traduce en que cada fabricante tiene diferentes métodos para identificar e interpretar el riesgo de la presencia de alérgenos. Además, el etiquetado de alérgenos varía considerablemente en función del país de que se trate. Por otra parte, la aparición de métodos de detección cada vez más sensibles hace que se incremente el número de alimentos en los que se detectan cantidades traza de alérgenos. Esto provoca que se reduzca el número de alimentos etiquetados como "libres de alérgenos", lo que se traduce en la reducción del abanico de alimentos disponibles para consumidores alérgicos que no obstante, sí serían seguros de consumir.

Entidades como la *European Food Safety Authority* (EFSA), la *Food and Drug Administration* (FDA), la Agencia de Estándares Alimentarios (FSA, *Food Standards Agency*), la Agencia Europea de Alimentos y Bebidas (FDE, *FoodDrink Europe*), el *British Retail Consortium* (BRC) y la Agencia española de Consumo, Seguridad alimentaria y Nutrición (AE-COSAN), ofrecen guías para el control de alérgenos.

En el caso de la EFSA, en el año 2014 actualizó su evaluación científica sobre alérgenos alimentarios publicando un dictamen que examina todos los ingredientes con potencial alérgeno de declaración obligatoria según normativa europea. Las industrias registradas en la FDA están obligadas a efectuar controles preventivos adecuados, así como evitar la adulteración de los alimentos con alérgenos no declarados. Además, han de monitorizar que las medidas preventivas se llevan a cabo adecuadamente, y que se establecen medidas correctivas en aquellos casos en los que esto no ocurra. La FSA publicó en el año 2006 el primer documento para el manejo de

alérgenos y la información facilitada al consumidor, haciendo hincapié en la necesidad de minimizar la contaminación cruzada con alérgenos y el uso de etiquetado de precaución. Asimismo, la FDE publicó en el año 2013 una guía sobre el manejo de alérgenos orientada a las industrias alimentarias, en la que se recogía la necesidad de llevar a cabo una serie de acciones, como la formación de los empleados, el control de proveedores, la manipulación de ingredientes no procesados, el diseño de la fábrica, procesos de fabricación, el registro de documentación y de datos, y la información a los consumidores. El BRC publicó en el año 2014 una guía de buenas prácticas en el manejo de alérgenos, diseñada para ayudar en el desarrollo de sistemas robustos de gestión de alérgenos. Finalmente, la AECOSAN publicó en 2015 una guía cuyo objetivo era ayudar a los operadores de empresas alimentarias y a las autoridades encargadas del control oficial a entender y aplicar el Real Decreto 126/2015.

## CONCLUSIONES

La alergia alimentaria es un problema de salud pública en auge, y puede tener consecuencias fatales para aquellos consumidores sensibles que entren en contacto de forma inintencionada con un determinado ingrediente alergénico. Dado que hasta la fecha la única medida preventiva de la alergia alimentaria es la total evitación del ingrediente alergénico, la industria alimentaria, así como las autoridades competentes precisan de métodos fiables para la detección y cuantificación de alérgenos. Del mismo modo, para que la industria alimentaria pueda unificar criterios a la hora de implementar el etiquetado preventivo en sus productos, es necesario proporcionar unas directrices homologadas en lo que se refiere al manejo del riesgo de alérgenos.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto No. AGL2017-84316-R del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España.

## BIBLIOGRAFÍA

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al., EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-824.
- Uzzaman A, Komarow HD. The immunological basis of non-IgE-mediated reactions. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editores. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 31-46.
- Villaño D, García-Parrilla MC, Morales L, Troncoso AM. Alergia alimentaria. En: Camean AM, Repetto M, editores. *Toxicología Alimentaria*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2012. p. 581-592.
- Breiteneder H, Mills EN. Food allergens: molecular and immunological characteristics. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simmon RA, editores. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p. 43-60.
- Jenkins DJA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1399-1405.
- Masilamani M, Commins S, Shreffler W. Determinants of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012; 32: 11-33.
- Roux KH, Teuber SS, Sathe SK. Tree nut allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 131: 234-244.
- Bischoff SC, Sellge G. The immunological basis of IgE-mediated reactions. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editores. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 16-30.
- Steele L, Mayer L, Berin MC. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res*. 2012; 54: 75-82.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S116-125.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011; 31: 61-75.
- Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RWR, Sheffield D, Morisset M, Dumont P, Remington BC, Baumert JL. Threshold dose for peanut: Risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48: 814-819.
- Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann P A, Motohiro E, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 906-920.
- Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009; 58: 457-466.
- Lieberman JA, Sicherer SH. The diagnosis of food allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 439-443.
- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 155-160.
- Madsen CB, Hattersley S, Buck J, Gendel SM, Houben GF, Hourihane JO, et al. Approaches to risk assessment in food allergy: report from a workshop developing a framework for assessing the risk from allergenic foods. *Food Chem Toxicol*. 2009; 47: 480-489.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 638-646.
- Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1210-1218.
- Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *Med J Aust*. 2006; 185: 394-400.

21. Dupont C. Food allergy: recent advances in pathophysiology and diagnosis. *Ann Nutr Metab.* 2011; 59: Suppl 1, 8-18.
22. Gadermaier G, Hauser M, Egger M, Ferrara R, Briza P, Santos KS, et al. Sensitization prevalence, antibody cross-reactivity and immunogenic peptide profile of Api g 2, the non-specific lipid transfer protein 1 of celery. *PLoS One.* 2011; 6: Article ID e24150, 11 pages.
23. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 133-140.
24. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 1442-1460.
25. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012; 32: 35-50.
26. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA Journal* 2014; 12: 1-286.
27. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy.* 2007; 62: 729-732.
28. Buchanan R, Dennis S, Gendel S, Acheson D, Assimon SA, Beru N, Bolger P, et al. Threshold Working Group. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. *J Food Prot.* 2008; 71: 1043-1088.
29. Johnson PE, Sancho AI, Crevel RWR, Mills ENC. Detection of allergens in foods. En: Nollet LML, van Hengel AJ, editores. *Food Allergens: Analysis Instrumentation and Methods.* Florida: CRC Press; 2011. p. 13-28.
30. Poms RE, Klein CL, Anklam E. Methods for allergen analysis in food: a review. *Food Addit Contam.* 2004; 21: 1-31.
31. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy.* 2002; 57: 741-746.
32. Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, Rogers A, Coutts J, Ballmer-Weber BK, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. *Allergy.* 2012; 67: 107-113.
33. Gendel SM. Comparison of international food allergen labeling regulations. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012; 63: 279-285.
34. Alvarez PA, Boye JJ. Food production and processing considerations of allergenic food ingredients: a review. *J Allergy.* 2012: Article ID 746125, 14 pages.