
La alergia alimentaria en el siglo XXI

Food allergy in the XXI century

B.E. García, B. Gómez, E. Arroabarren, S. Garrido, E. Lasa, M. Anda

RESUMEN

La alergia alimentaria es una situación clínica de alta prevalencia y posible riesgo vital. En este artículo se revisan los alimentos más frecuentemente responsables de las reacciones graves, incluyendo datos de la Comunidad Autónoma de Navarra. Puesto que la dieta de eliminación constituye el punto primordial del tratamiento a largo plazo de la alergia alimentaria, se analizan sus dificultades, limitaciones y riesgos. Por último se exponen las nuevas perspectivas que ofrece la tecnología en el campo de la alergia a alimentos, tanto en la producción de alimentos hipoalergénicos como en el desarrollo de nuevas formas de inmunoterapia.

Palabras clave. Alergia a alimentos. Anafilaxia por alimentos. Alimentos ocultos. Tratamiento.

An. sis. sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 2): 7-15.

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

ABSTRACT

Food allergy is a clinical state of high frequency and possible risk to life. This article reviews the foodstuffs most often responsible for serious reactions, including data from the Autonomous Community of Navarre. Given that dietetic elimination is the primordial long term treatment for food allergy, its difficulties, limitations and risks are analyzed. Finally, we set out the new perspectives offered by technology in the field of food allergy, both in the production of hypoallergens and in the development of new forms of immunotherapy.

Key words. Food allergy. Anaphylaxia due to food. Hidden food. Treatment.

Correspondencia:
Blanca E. García Figueroa
Alergología
C. Salud Conde Oliveto- 3ª planta
31002 Pamplona
Tfno- 948 429 308
e-mail: bgarciaf@cfnavarra.es

EPIDEMIOLOGÍA

El interés médico y social por una determinada patología está en razón de su prevalencia y/o de su gravedad. La prevalencia de la alergia alimentaria en general y a cada uno de los alimentos varía con los hábitos dietéticos, lo que condiciona una distribución heterogénea en los distintos países y en diferentes periodos de la vida. En Europa se estima que la prevalencia en los adultos está entre el 1,4¹ y el 2,4%², en niños entre el 0,3 y el 7,5% y en individuos atópicos alrededor del 10%³. Los hábitos dietéticos también condicionan diferencias geográficas. Según el estudio epidemiológico Alergológica, en España el 3,6% de las primeras consultas en alergología se producen en pacientes sensibilizados a alimentos y la alergia a alimentos constituye nuestra quinta patología en frecuencia⁴.

En cuanto a la gravedad, la primera descripción de una anafilaxia de origen alimentario data de 1905 (shock por leche de vaca), aunque la primera serie no fue publicada hasta 1969⁵. No disponemos de datos fiables respecto a la frecuencia de reacciones anafilácticas severas producidas por alimentos en la población general, por lo que hemos de deducirla de estima-

ciones indirectas. Sorensen y col⁶ revisaron las anafilaxias ambulatorias atendidas en su hospital en Dinamarca, identificándose 20 casos o 3,2 casos/100000 habitantes/año, de las que el 5% fueron fatales. En un estudio retrospectivo de 179 anafilaxias tratadas en la Clínica Mayo en un periodo de 3,5 años, Yocum y Khan⁷ encontraron que un 33% de ellas eran de origen alimentario. En niños esta etiología supondría hasta un 50% de las anafilaxias según el estudio de Novembre y col⁸.

En un estudio retrospectivo en el que se revisaron los 274 diagnósticos de anafilaxia realizados en nuestra sección en los años 1994 y 1995⁹ encontramos que el 23% de ellos eran de causa alimentaria, constituyendo la segunda etiología en frecuencia, después de los medicamentos (Fig. 1). Seleccionando los 26 pacientes en edad pediátrica (<15 años) los alimentos fueron los agentes causantes en el 74% de los pacientes.

Si fueran aplicables en España las cifras de incidencia de anafilaxia y de mortalidad por anafilaxia de Dinamarca y nuestra frecuencia de etiología alimentaria, habría unas 306 anafilaxias por alimentos en España cada año, con unas 15 muertes.

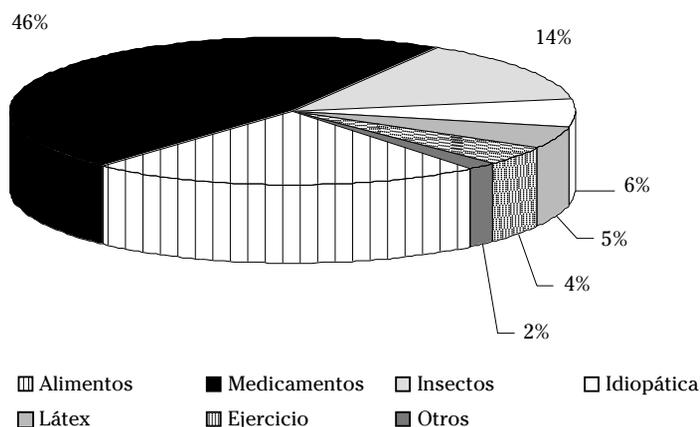


Figura 1. Frecuencia de alergia alimentaria como causa de anafilaxia en Navarra.

La lista de alimentos que pueden causar una reacción anafiláctica es interminable, en teoría cualquier alimento puede causarla, pero ciertos alimentos tienden a ser citados como causa de reacción anafiláctica severa o fatal, que son los recogidos en la tabla 1. En nuestra serie de anafilaxias⁹, los alimentos causantes más frecuentes en niños fueron leche, huevo, legumbres, mariscos, frutos secos y frutas, mientras que en adultos el orden de frecuencia fue frutas, frutos secos, mariscos, pecados, legumbres, hortalizas y *Anisakis* (Fig. 2).

Hay dos series publicadas de reacciones anafilácticas fatales ocasionadas por alimentos, la de Yunginger y col¹⁰ de 1988 que recoge 7 casos y la de Sampson y col¹¹ de 1992 con 6 anafilaxias fatales y 7 casi fatales en niños. La falta de identificación del alimento responsable en la comida, es el principal factor de riesgo. El perfil típico sería un individuo que previamente ha

tenido una reacción más leve con ese alimento y que lo vuelve a ingerir de forma inadvertida. En ninguno de los casos mortales de ambas series se administró adrenalina de forma inmediata. Ciertos factores dependientes del paciente parecen colocar a algunos individuos en una posición de mayor riesgo para padecer reacciones anafilácticas de mayor severidad¹²: historia de reacción anafiláctica previa, historia de asma, especialmente si está mal controlado, alergia a frutos secos, pescados o mariscos, tratamiento con betabloqueantes o IECA y posiblemente sexo femenino.

TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

Hay tres motivos por los que tratar una determinada patología: prevenir la mortalidad, reducir la morbilidad futura y mejorar el bienestar del paciente. En el caso de la alergia alimentaria hemos de distinguir

Tabla 1. Alimentos implicados en reacciones anafilácticas severas.

Cacahuete	Mariscos	Semillas
Frutos secos	Leche	Frutas
Pescado	Huevo	Cereales

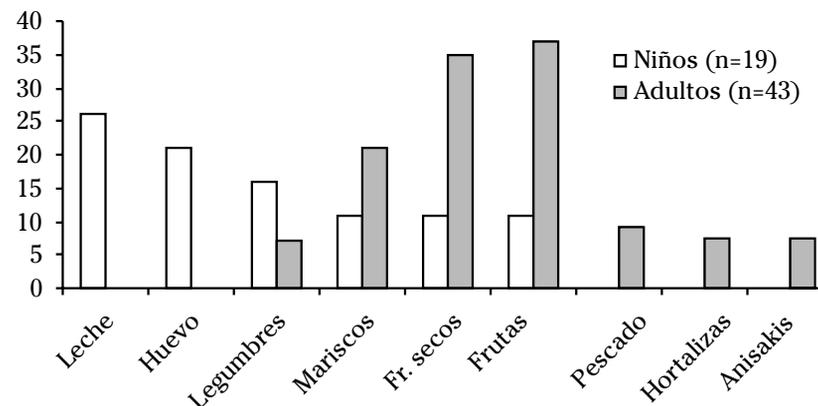


Figura 2. Alimentos causantes de anafilaxia en Navarra.

entre tratamiento de la reacción, en lo que no vamos ha detenernos, y tratamiento o manejo a largo plazo.

En el trabajo de Sorensen y col⁶, se ponía de manifiesto que en el 40% de los pacientes, el código internacional de diagnóstico aplicado al alta era incorrecto. Por lo tanto, en los pacientes en los que detectamos factores de riesgo para padecer anafilaxias graves, hemos de recomendar sistemas de alerta médica¹² que facilitarán la correcta identificación de la situación por parte del personal médico en caso de anafilaxia grave, aumentando así las probabilidades de recibir tratamiento adecuado con prontitud y por lo tanto de sobrevivir al episodio. Así mismo, esos pacientes deberán ser portadores de adrenalina autoinyectable y estar adiestrados en su uso.

Hoy por hoy, la piedra angular en el tratamiento de la alergia alimentaria es la dieta de eliminación. Este tipo de dietas no están exentas de dificultades e inconvenientes, de forma que instituir una dieta de eliminación debería ser considerado como prescribir una medicación, ya que comporta una determinada relación riesgo-beneficio. Esta decisión debe ser individualizada, para cada alimento en cada paciente, debiendo estar sustentada por un diagnóstico sólido y preciso.

Inconvenientes de las dietas de eliminación

Cuando diagnosticamos a un paciente, muchas veces un niño, de alergia alimentaria tras una reacción relativamente seria, se impone una dieta de eliminación absoluta del alimento responsable. Cuanto más severa haya sido la reacción, más probable es que se produzcan implicaciones sociales¹³. El miedo a una nueva reacción, incluso más severa tras la ingestión de mínimas cantidades del alimento ocultas en otros alimentos o por una nueva alergia atenaza a muchos padres, llevándoles a una sobreprotección real o aparente de su hijo y a un distanciamiento social del paciente y su familia (los alimentos no sólo constituyen elementos imprescindibles en el desarrollo y supervivencia somática del individuo, sino que son piezas centrales de nuestra

cultura y desarrollo social), sin olvidar la repercusión económica y doméstica en general de un miembro de la familia con alergia alimentaria (el tiempo requerido para realizar la compra de comestibles y preparar comidas especiales se incrementa drásticamente).

Además, la eliminación de la dieta de alimentos importantes como la leche introduce el riesgo de afectar negativamente el estado nutricional del paciente alérgico. Hay un estudio¹⁴ en el que se demuestra que el 53% de una serie de 58 niños alérgicos a proteínas de leche de vaca tienen una ingestión diaria de calcio por debajo de la cantidad diaria recomendada (CRD). Al 21% de los pacientes se les administraron suplementos de calcio, pero aún así no alcanzaron la CDR.

La adherencia a dietas de eliminación de alimentos como la leche, huevos, soja, trigo y cacahuete, sin ingestiones accidentales del alérgico es muy difícil, lo cual puede suponer un problema grave, incluso vital, para algunos pacientes.

Alimentos ocultos

Se definen "alimentos ocultos", aquellos alérgenos alimentarios presentes en una determinado producto alimenticio, que se presenta de forma desapercibida al consumidor.

Existen varias posibilidades por las que podemos encontrar alimentos ocultos¹⁵:

1. La contaminación industrial voluntaria (adulteración) o no deseada, producida por ejemplo por deficiencias en la limpieza de líneas de producción con tramos comunes. Éste es el caso de las pastas alimenticias con y sin huevo, de forma que se considera que ninguna pasta es garantizable que carezca por completo de proteínas de huevo.

2. La contaminación en los puntos de venta a través de utensilios comunes como es el caso de las máquinas con las que se corta de forma consecutiva queso y jamón cocido o las heladerías.

3. Los fabricantes de un determinado alimento procesado pueden modificar la receta, ya sea en cuanto a los ingredientes

o al método de producción. Un ejemplo de esta posibilidad sería el que ocurrió en Noruega en 1992 cuando un fabricante de una salsa sustituyó el almidón de patata por almidón de guisante, de forma que los alérgicos a guisante sufrieron reacciones.

4. Otra fuente potencial de alérgenos alimentarios ocultos es los alimentos transgénicos, en los que el/los genes transferidos pueden codificar para la expresión de alérgenos de la especie donante. Es el caso de la soja transgénica que expresa albúmina de nuez de Brasil como fuente de metionina¹⁶, que llegó a producirse para alimentación animal pero cuya comercialización no fue autorizada, precisamente por su riesgo alérgico. Otro ejemplo serían las patatas transgénicas con proteínas de pescado para permitir su almacenamiento a bajas temperaturas, que fueron diseñadas pero no producidas por el riesgo que supondrían para individuos alérgicos a pescado. Otra posible riesgo alérgico de los organismos genéticamente modificados (OGM) es que el segmento de DNA transferido modifique la expresión de proteínas alérgicas nativas del organismo receptor. No obstante no se ha detectado hasta la actualidad reacciones alérgicas a OGM autorizados para su comercialización, a pesar de su creciente introducción en el mercado. Por lo tanto, se puede afirmar que las estrategias empleadas por las agencias reguladoras para el establecimiento de la potencial alergenidad de los OGM y de las nuevas proteínas en ellos contenidas, están limitando la probabilidad de que se introduzcan en los mercados nuevos alimentos alérgicos como resultado de la biotecnología agrícola. Estas estrategias incluyen el examen de la fuente del gen (si es o no una fuente alérgica conocida), si la proteína codificada por el gen introducido presenta homología con alérgenos conocidos, su resistencia a la pepsina y su reactividad con IgE sérica de individuos con alergia conocida a la fuente del gen.

5. El deficiente etiquetado posibilita también la presencia de alimentos ocultos. El Real Decreto 1334/1999 en el que se aprobó la Norma general de etiquetado vigente en la actualidad en España establece que la lista de ingredientes forma

parte de la información obligatoria del etiquetado y debe estar constituida por la mención de todos los ingredientes, incluyendo los ingredientes que conformen un ingrediente compuesto. “No obstante dicha enumeración no será obligatoria cuando se trate de ingredientes compuestos cuya cuantía en peso sea inferior al 25 % del producto alimenticio acabado, siempre que no se trate de aditivos....”. Esta excepción haría posible la ingestión inadvertida de soja o altramuz utilizados como mejorantes de la harina de trigo, si ésta supone < 25% del producto alimenticio total, o de frutos secos o sólidos lácteos presentes en un chocolate que forme parte de una receta más compleja. La indicación de la categoría puede sustituir al nombre específico en la denominación de determinados ingredientes como aceites, almidón (si no es de fuente con gluten), especias o plantas aromatizantes (si suponen < 2% del producto total). Es poco exigente en cuanto a la especificación del origen de los aromas utilizados, lo que haría posible tal omisión en aroma de piña, caseína e hidrolizado de proteínas de soja de palomitas para microondas.

Esta Normativa no exige lista de ingredientes para las bebidas con grado alcohólico adquirido >1,2%, pudiendo ser un problema los vinos aclarados con clara de huevo por ejemplo.

6. Otro problema deriva de la correcta interpretación del etiquetado, especialmente la designación de ciertos aditivos (conservadores, emulgentes, espesantes, gelificantes, etc.) por sus nombres específicos (lisozima, albúmina, caseína, lecitina, etc.) o por su número CE. Es evidente que un paciente alérgico al huevo difícilmente sabrá que el origen de la lisozima o la albúmina es el huevo y por tanto son potenciales riesgos para él y aún menos qué código CE les corresponde. Todos estos aspectos precisan de educación del paciente, su familia y cuidadores.

¿Cómo podemos contribuir a disminuir los riesgos?

Después de todo lo expuesto parece obvio que si queremos mejorar la calidad de vida de los pacientes alérgicos a ali-

mentos y sus familias hemos de trabajar en mejorar la información que el consumidor recibe a través del etiquetado. Es deseable una normativa más estricta en este sentido. En 1995 la FAO convino en realizar una consulta técnica cuyo objetivo sería establecer con criterios científicos explícitos el riesgo alergénico de los distintos alimentos. Las conclusiones obtenidas por la ILSI *Europe Task Force* se publicaron en 1998¹⁷. Este prestigioso organismo internacional considera que deben incluirse en el listado de ingredientes empleados, independientemente de su cantidad y/o proporción cacahuete, frutos secos, huevo, leche, soja, pescados, crustáceos, cereales con gluten y sulfitos. Esta lista no es cerrada. La ILSI en su informe reconoce evidencias aunque no suficientes para que otros alimentos, entre los que quiero destacar las frutas rosáceas (melocotón y similares, ciruela, cereza, manzana, pera, etc.), los moluscos y leguminosas distintas de cacahuete y soja, sean incluidos en esta lista de alérgenos. La evolución vendrá dada en la medida en que se publiquen nuevos casos de anafilaxia por alimentos y/o casos de reacciones comprobadas por provocación doble ciego controlada con placebo. En este punto está nuestra posible contribución. Esta lista representa un gran paso en el reconocimiento de estándares internacionales, que en el último año han comenzado a tener su repercusión en el campo legal, ya que han dado pie a la aprobación de una Directiva del Parlamento Europeo (Directiva 2002/C 331 E/35) pendiente de trasposición a la legislación de cada país miembro, en la que la “regla del 25%” es sustituida por una equivalente del 5%, pero lo que es más importante es que serán de declaración obligatoria en la lista de ingredientes la presencia de cualquier cantidad y/o proporción de los siguientes: cereales que contengan gluten, crustáceos, huevos, pescado, cacahuetes, soja, leche, frutos secos de cáscara y semillas de sésamo, así como sulfito en concentraciones ≥ 10 mg/kg. Esta lista será revisada cada dos años con arreglo a los conocimientos científicos. Esta normativa, que entrará en vigor en 2005, no protege a pacientes alér-

gicos a alimentos inusuales, pero sí a la gran mayoría de pacientes alérgicos.

Por otra parte, desde hace una década el mandato de los organismos supranacionales que trabajan en el ámbito de la salud camina en la dirección de aconsejar que se potencie, utilice y se colabore desde las administraciones públicas con las asociaciones de ciudadanos específicas porque éstas representan un recurso complementario al propio sistema sanitario, tanto público como privado. Esto se aconseja especialmente en enfermedades con impacto social, enfermedades crónicas y enfermedades raras o poco comunes. La Asociación Navarra de Alérgicos y Asmáticos (ANAYAS) agrupa a pacientes y familiares de pacientes con enfermedades alérgicas en general incluyendo la alergia alimentaria, que son patologías de alto impacto social. Aporta apoyo y asesoramiento a las personas afectadas y sus familias, además de hacer una importante labor de educación sanitaria en el ámbito escolar, de asesoría a comedores escolares y de concienciación general.

Perspectivas en el tratamiento de la alergia alimentaria

Alimentos hipoalergénicos

Los problemas que entrañan las dietas de eliminación podrían aliviarse con alimentos hipoalergénicos que pueden obtenerse por tres métodos: fisicoquímicos, agronómicos y transgénicos. Los métodos fisicoquímicos y enzimáticos se han empleado extensamente en las fórmulas de hidrolizados de proteínas de leche de vaca. La hidrólisis enzimática también se ha utilizado para reducir la alergenidad del arroz, que fue bien tolerado por pacientes alérgicos a arroz¹⁸ y se ha comercializado, del trigo^{19,20}, del garbanzo²¹ y de la soja²², cuya tolerancia en sujetos alérgicos no se ha documentado por el momento.

Una alternativa económicamente deseable a la hidrólisis química o enzimática es la eliminación o al menos reducción de las proteínas alergénicas en la fuente alimenticia mediante cultivo tradicional de cepas seleccionadas, como es el caso de las manzanas de las variedades Hammerstein y

Jamba²³ con bajo contenido en Mal d 1, de forma que 2 pacientes alérgicos a manzana toleraron 150 g de la variedad Jamba.

Cuando no existen en la naturaleza variedades hipoalergénicas, éstas se pueden obtener mediante cultivo de cepas genéticamente modificadas. Se han obtenido variedades hipoalergénicas transgénicas de arroz²⁴ no ensayado clínicamente, en las que se ha inducido supresión de la transducción del gen que codifica para la proteína alergénica mediante tecnología DNA-antisentido. Otra posibilidad es inducir mutaciones puntuales en sitios dirigidos para que se reduzca la alergenicidad de la proteína sin alterar su función. Esta manipulación genética permitiría además aumentar la sensibilidad del alérgeno mayoritario a la digestión por pepsina. Buen candidato teórico para esta tecnología es el cacahuete.

Inmunoterapia^{25,26}

Aunque la primera inmunoterapia convencional a alimentos fue descrita por Freeman en 1930, hasta ahora se han publicado pocos estudios al respecto. Nelson en 1997 publicó un ensayo doble ciego-placebo de inmunoterapia rush en sensibilización anafiláctica a cacahuete, en el que se constata un aumento de la tolerancia a la ingestión oral de cacahuete en el grupo activo, con una tasa muy elevada de reacciones adversas, no sólo en la fase de inicio (rush) sino también en mantenimiento, que la hace inaceptable.

La inmunoterapia con fragmentos peptídicos que contengan epítomos T reduciría la posibilidad de reacciones adversas mediadas por IgE, permitiendo reducir la respuesta T en futuras exposiciones alérgicas. Esta estrategia es más factible para sustancias con un único alérgeno mayor y es mucho más cara que los procedimientos convencionales. Se ha probado con péptidos de Fel d 1 de gato con cierta eficacia y se está ensayando en ratones con péptidos de los alérgenos mayores de cacahuete con resultados prometedores.

Otra posible estrategia estribaría en administrar alérgeno modificado genéticamente de forma que los epítomos B pierdan su capacidad de unir IgE, respetando el

resto de epítomos. Para ello se requeriría el conocimiento de los alérgenos mayores y de los epítomos IgE y su secuencia así como los aminoácidos de esa secuencia cuya sustitución da lugar a la pérdida de afinidad por la IgE específica. Estos requerimientos los cumplen pocos alimentos actualmente (cacahuete y gamba) y sólo se ha llevado a la experimentación animal la inmunoterapia con Ara h2 (de cacahuete) genéticamente modificado recombinante.

Las vacunas DNA consisten en inyectar plásmidos DNA a los que se les ha insertado el gen que codifica para un determinado antígeno. Este DNA es incorporado "in vivo" a células presentadoras de antígeno. Se ha sugerido que estas células presentan sobre su superficie la proteína o fragmento peptídico producido endógenamente, lo cual estimularía una respuesta Th1. En ratones inmunizados con plásmidos que codifican para alérgenos que dan lugar a patología respiratoria en humanos como Der p 5 y Hev b 5, se indujo una respuesta Th1 (IgG2 e IFN-g y no IgE), incluso dominando a una respuesta Th2 preexistente, pero el tratamiento de ratones alérgicos a cacahuete con plásmidos Ara h2 no redujo los niveles de IgE específica, lo que sugiere que esta forma de inmunoterapia basada en plásmidos DNA podría no ser útil para revertir una situación ya establecida de hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE.

La utilización de antígenos conjugados con oligodeoxinucleótidos inmuno-estimuladores conteniendo secuencias CpG para inmunoterapia, se ha mostrado eficaz como tratamiento de la alergia respiratoria en modelos animales. Además los conjugados de estas secuencias inmunoestimuladoras con Ara h2 impide la sensibilización de los ratones a este alérgeno, demostrando efectos profilácticos, aunque queda por determinar su capacidad para desensibilizar una alergia alimentaria ya establecida.

Puesto que la vía oral es una vía habitualmente tolerogénica, podría ser utilizada para inducir tolerancia, siempre que estas formas de inmunoterapia se doten de nuevos sistemas de liberación, como la microencapsulación, que hagan posible la supervivencia de los péptidos al proceso

digestivo. La administración de un inmunógeno con un adjuvante mucoso como la linfotóxina termolábil de *E. coli*, da lugar a la síntesis preferentemente de IgA e IgG sin incrementos significativos de IgE. Una segunda posibilidad de inmunización sería la presentación del alérgeno en un vector de liberación, cepas bacterianas atenuadas con afinidad por invadir el intestino, como especies de *Salmonella* atenuadas, con limitada capacidad para causar enfermedad pero que invaden efectivamente el intestino e inducen respuesta inmune humoral y celular frente al inmunógeno expresado. La tercera posibilidad es la administración de altas dosis (que inducen más fácilmente tolerancia) de péptidos seleccionados que presenten epítopos T inmunodominantes.

Los probióticos son bacterias vivas o componentes de células microbianas que tienen efectos beneficiosos sobre la salud del huésped, balanceando la flora intestinal y potenciando la inmunidad. Majamaa e Isolauri demostraron en 1997 mediante un estudio doble ciego que *Lactobacillus rhamnosus* GG mejoraba la dermatitis atópica asociada a alergia a leche. Posteriormente se ha visto que este lactobacilo GG reduce la frecuencia de dermatitis atópica en niños de alto riesgo cuando se administra a las madres prenatalmente y durante los primeros 6 meses de vida.

Finalmente una forma no específica de tratamiento que podría beneficiar simultáneamente distintas situaciones de hipersensibilidad, incluyendo alergia alimentaria, sería la administración de anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE, que bloquean la unión de IgE a receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos e inhibe la síntesis de IgE en cultivos de células productoras de IgE. Ha probado su eficacia en rinoconjuntivitis y asma alérgicos y recientemente se ha publicado el primer estudio en alergia a alimentos²⁷, en el que se demuestra una elevación del umbral de respuesta a la provocación oral con cacahuete en pacientes alérgicos a este alimento tratados con anti-IgE de una magnitud tal que podría suponer la protección frente a la mayoría de las ingestiones inadvertidas de cacahuete.

Esperemos que la tecnología amplíe el horizonte terapéutico de la alergia alimentaria, hoy en día ciertamente limitado.

BIBLIOGRAFÍA

1. YOUNG E, STONEHAM MD, PETRUCKEVITCH A, BARTON J, RONA R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-1129.
2. NIESTIJL JANSSEN JJ, KARDINAAL AFM, HUIJBERS G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BPM, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 446-456.
3. KARDINAAL AFM. Epidemiology of food allergy and food intolerance. Nutritional aspects and developments. Basel Karger, 1991: 105-115.
4. Alergia a alimentos. En: *Alergológica. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló*. 1995, 165-183.
5. GOLDBERT TM, PATTERSON R, PRUZANSKY JJ. Systemic allergic reactions to ingested antigens. *J Allergy* 1969; 44: 96-107.
6. SORENSEN HT, NIELSEN B, NIELSEN JO. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989; 44: 288-290.
7. YOCUM MW, KHAN DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
8. NOVEMBRE E, CIANFERONI A, BERNARDINI R, MUGNAINI L, CAFFARELLI C, CAVAGNI G et al. Anaphylaxis in children: Clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
9. ACERO S, TABAR AI, GARCÍA BE, ECHECHIPÍA S, OLAGUIBEL JM. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 133-137.
10. YUGINGER JW, SWEENEY KG, STURNER WQ, GIANANDEA LA, TEIGLAND JD, BRAY M et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260: 1450-1452.
11. SAMPSON HA, MENDELSON LM, ROSEN JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
12. BIRKS AW, SAMPSON HA. Anaphylaxis and food allergy. En: Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA, editores. *Food Allergy: Adverse reactions to food and food additives*. Cambridge, MA: Blackwell Science, 1997: 245-257.
13. AAS K. Societal implications of food allergy: coping with atopic disease in children and adolescents. *Ann Allergy* 1987; 59: 194-199.

14. MADSEN CD, HENDERSON RC. Calcium intake in children with positive IgG RAST to cow's milk. *J Pediatr Child Health* 1997; 33:209-212.
15. Steinman HA. "Hidden" allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 241-250.
16. NORDLEE JA, TAYLOR SL, TOWNSEND JA, THOMAS LA, BUSH RK. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Engl J Med* 1996; 334: 688-692.
17. BOUSQUET J, BJÖRKESTÉN B, BRULINZEEL-KOOMEN CAFM, HUEGGETT A, ORTOLANI C, WARNER JO et al. Scientific criteria and selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy* 1998; 53 Supl.
18. WATANABE M, MIYAKAWA J, IKEZAWA Z. Production of hypoallergenic rice by enzymatic decomposition of constituents proteins. *J Food Sci* 1990; 55: 781-786.
19. TANABE S, ARAI S, WATANABE M. Modification of wheat flour with bromelain and baking hypoallergenic bread with added ingredients. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 1269-1272.
20. WATANABE M, WATANABE J, SONOYAMA K, TANABE S. Novel method for producing hypoallergenic wheat flour by enzymatic fragmentation of the constituent allergens and its application to food processing. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64: 2663-2667.
21. CLEMENTE A, VIOQUE J, SANCHEZ-VIOQUE R, PEDROCHE J, MILLAN F. Production of extensive chickpea (*Cicer arietinum* L.) protein hydrolysates with reduced antigenic activity. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 3776-3781.
22. YAMANISHI R, TSUJI H, BANDO N, YAMADA Y, NADAI Y, HUANG T, et al. Reduction of the allergenicity of soybean by treatment with proteases. *J Nutr Sci Vitaminol* 1996; 42: 581-587.
23. VIETHS S, JANKIEWICZ A, SCHONING B, AULEPP H. Apple allergy: The IgE-binding potency of apple strains related to the occurrence of 18-Kda allergen. *Allergy* 1994; 49: 262-271.
24. MATSUDA T, ALVAREZ AM, TADA Y. Gene engineering for hypo-allergenic rice: repression of allergenic protein synthesis in seed of transgenic rice plants by anti-sense RNA. En: *Proceedings of the International Workshop of Life Science in Production and food-consumption of Agricultural Products Session-4*. Tsukuba Japan: Tsukuba Center, 1993.
25. LEHRER SB, WILD LG, BOST KL, SORENSEN RU. Immunotherapy for food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 361-381.
26. LI XM, SAMPSON HA. Novel approaches for the treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 273-278.
27. LEUNG DYM, SAMPSON HA, YUNGINGER JW, BURKS AW, SCHNEIDER LC, WORTEL CH et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Eng J Med* 2003; 348: 986-993.