

Moderador: A. Peláez Hernández

Hospital Clínico
Universitario. Valencia.

E. Laffond Yges,
E. Moreno Rodilla,
I. Dávila González,
F. Lorente Toledano

Servicio de Alergia. Hospital
Universitario de Salamanca.

SESIÓN DE ACTUALIZACIÓN

REACCIONES GRAVES POR ALIMENTOS

Clínica y tratamiento

Las reacciones alérgicas graves por alimentos se producen como resultado de la súbita y masiva liberalización inmunológica (mediada por IgE) de los mediadores de mastocitos y basófilos, que actúan de forma combinada sobre sus órganos diana y activan diversas vías patogénicas de la inflamación, dando lugar a manifestaciones sistémicas (respiratorias y/o cardiovasculares) que ponen en peligro la vida de los pacientes¹.

El primer caso documentado de una reacción mortal por alimentos fue descrito por von Starck en 1926. Un niño de 1,5 años de edad, con dermatitis atópica, había sufrido tres reacciones alérgicas generalizadas en su domicilio tras ingerir pequeñas cantidades de puré de guisantes. En el hospital, se realizó un test de provocación oral con puré de zanahorias y guisantes. El paciente presentó inmediatamente después angiodema, cianosis y colapso, muriendo a pesar del tratamiento². En 1954, Evans y colaboradores notifican la primera reacción anafiláctica mortal por cacahuete. Una paciente de 24 años de edad, alérgica a este alimento, fallecía tras ingerir una pequeña cantidad de un dulce de almendras contaminado con cacahuetes³. En 1988, Yuginger y colaboradores publican la primera serie de anafilaxia mortal por alimentos. Los autores identificaron 7 casos en un período de 26 meses. Todas las víctimas eran atópicas y habían sufrido múltiples episodios anafilácticos por alimentos con anterioridad⁴. Más recientemente, Pumphrey, en un estudio de todos los fallecimientos debidos a anafilaxia en el Reino Unido, en el período de 1992 a 1998, encontró que de los 139 casos registrados, 39 (28%) fueron provocados por alimentos, resultando la segunda causa de muerte por anafilaxia después de los fármacos. Los pacientes eran principalmente mujeres (69%), con edades de 8 a 67 años (media 22-24). Este trabajo constituye la serie más numerosa de las publicadas sobre reacciones alérgicas mortales por alimentos⁵.

EPIDEMIOLOGÍA

En numerosos estudios realizados en pacientes atendidos en servicios de urgencias, se ha encontrado que las reacciones por alimentos son una de las primeras causas de anafilaxia en pacientes no hospitalizados, con frecuencias que oscilan del 33 al 57%⁶⁻¹⁴. Sin embargo, la prevalencia de las reacciones alérgicas graves o mortales por alimentos es desconocida. Yocum y colaboradores, en el único estudio de anafilaxia realizado en la población general, en un período de 5

años, han encontrado una prevalencia de reacciones anafilácticas de 30 casos/100.000 habitantes/año, una incidencia anual de 21 casos/100.000 habitantes/año y una tasa de mortalidad del 0,65%. En el 36% de los casos la reacción había sido provocada por un alimento, resultando, por tanto, una prevalencia e incidencia de anafilaxia por alimentos en la población general de 10,8 y 7,5 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente¹³. Extrapolando estos datos a la población española (41.10⁶ habitantes) obtendríamos una prevalencia de anafilaxia por alimentos de 4.428 casos/año y una incidencia media anual de 3.075 casos/año.

En los últimos años se han publicado algunos estudios que parecen mostrar un aumento de la frecuencia de anafilaxia por alimentos. Sheikh y Alves, investigando la tendencia de los ingresos hospitalarios por anafilaxia en Inglaterra, en el período de 1991 a 1995, han encontrado un aumento de 5,6 casos/100.000 hospitalizaciones en 1991-1992 a 10,2 casos/100.000 hospitalizaciones, en 1994-1995. El incremento de las reacciones anafilácticas por alimentos fue superior al crecimiento medio de las reacciones por otros agentes¹⁵. También Morrill y cols. han hallado un aumento en las notificaciones de anafilaxia grave por alimentos en niños, al pasar de 7 casos en los nacidos de 1981 a 1983 a 48 casos en los nacidos entre 1990 y 1992.¹⁶

ETIOLOGÍA

Aunque cualquier alimento puede provocar una reacción alérgica, ciertos alimentos han sido citados más frecuentemente como una causa de anafilaxia grave o mortal, como cacahuets^{8, 9, 17-23}, nueces^{4, 6, 17, 22, 24} y mariscos^{4, 7, 8, 19, 25}, ocupando un segundo lugar leche^{6, 7, 22}, huevo^{6, 22}, pescado^{4, 6, 19} y otros. En concordancia con estos trabajos, los alimentos responsables de las reacciones en la serie británica anteriormente citada fueron nueces (38%), cacahuets (25%), mariscos (8%), leche (5%) y otros⁵. Entre los factores que pueden influir para que estos alimentos de menor relevancia nutricional, sean los primeros responsables de las reacciones más graves, se encuentra su elevada potencia alérgica (umbral de reactividad inferior a otros alimentos) y su creciente utilización en múltiples alimentos procesados e incorrectamente etiquetados, lo que provoca el contacto frecuente y muchas veces inevitable con pequeñas cantidades del alérgeno^{18,19}.

Obviamente, los hábitos nutricionales son también importantes. Pastorello y cols. encontraron, por ejemplo,

que la primera causa de reacciones anafilácticas graves en su medio eran las frutas frescas y los vegetales²⁶, mientras que en Singapore la primera causa de anafilaxia por alimentos en niños son una especialidad de la gastronomía local denominada "nidos de pájaros"²⁷.

FACTORES DE RIESGO

1. Asma: muchas de las reacciones mortales o casi mortales por alimentos en pacientes asmáticos^{4, 6, 13, 17, 21, 22, 24, 28, 29}, incluso con asma leve y bien controlado^{4, 6, 17, 22, 28} quizá debido a una sensibilidad extrema a los mediadores inflamatorios de la anafilaxia¹⁶. También, la supresión adrenal por el tratamiento esteroideo crónico en pacientes con asma grave puede contribuir a elevar el riesgo^{4, 21, 24}.

2. Incapacidad para reconocer la gravedad de las reacciones por negación de los síntomas⁴ o por presentación "atípica". Sampson describió 13 reacciones graves por los alimentos, 6 de ellas mortales. Sólo uno de los pacientes fallecidos había presentado síntomas cutáneos, mientras que todos los enfermos que sobrevivieron habían experimentado urticaria y/o angioedema²². En este estudio y en otra serie de anafilaxia mortal por alimentos¹⁷ se recoge que en la mayoría de los casos existió un lapso de tiempo (30 a 90 minutos), libre de síntomas, entre las manifestaciones iniciales (engañosamente leves) y el desarrollo de colapso respiratorio fulminante. También, algunos de los pacientes descritos por Pumphrey, presentaron reacciones de progresión lenta, con síntomas inicialmente leves, que se agravaron de forma súbita 5 ó 10 minutos antes de la parada respiratoria⁵.

3. Tratamiento inapropiado: probablemente una de las diferencias principales entre los pacientes con anafilaxia mortal y los que sobreviven a la reacción sea el tratamiento recibido. De hecho, ninguno de los pacientes fallecidos descritos por Foucard¹⁷, Yunginger⁴ y Sampson²² habían sido tratados con adrenalina de forma inmediata. En estudios retrospectivos realizados en pacientes atendidos por anafilaxia en servicios de urgencias hospitalarios, destaca la escasa utilización de adrenalina por los médicos^{4, 6, 7, 11, 30, 31}, que emplean habitualmente corticoides y antihistamínicos^{4, 7, 11}. Pocos pacientes con episodios previos de anafilaxia disponen de adrenalina para auto-tratamiento o la han utilizado, sobre todo si el origen de la anafilaxia es conocido^{8, 30} y a pocos pacientes se les recomienda desde los servicios de urgencia un estudio etiológico posterior y un plan de tratamiento para futuras reac-

ciones³¹. Sin embargo, existen publicaciones de pacientes fallecidos a pesar de la administración inmediata de adrenalina^{5, 29}. Dos de los enfermos descritos por Pumphrey habían utilizado adrenalina de forma correcta antes de la parada respiratoria, repitiendo la dosis inicial (0,3 mg) en dos y tres ocasiones respectivamente, sin ningún beneficio⁵.

4. Ingestión inadvertida: en muchas de las reacciones graves y mortales, los pacientes habían experimentado reacciones anteriormente con el alimento responsable y conocían su sensibilización, pero la ingestión se produjo accidentalmente, al formar parte en alimentos procesados (caramelos, galletas, pasteles, salsas, etc.) que no lo indicaban en su composición^{6, 17-19, 22, 28, 32-36}. Yunginger y colaboradores, describieron cinco reacciones mortales por cacahuate y demostraron su presencia en alimentos comerciales tratados con colorantes, desaborizados y resaborizados para simular otros frutos secos, como nueces y almendras, etc.²⁰.

5. Ingestión fuera del hogar: en muchas de las reacciones mortales, el consumo se había producido fuera del hogar, en lugares públicos, especialmente en colegios^{4, 17, 22, 37} y restaurantes^{5, 20}.

6. Empleo concomitante de fármacos: beta-bloqueantes e inhibidores del enzima de conversión de angiotensina II^{1, 38, 40}.

7. Mastocitosis sistémica⁵.

8. Ingestión simultánea de alcohol^{5, 20}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas pueden aparecer de segundos a pocas horas después de la ingestión del alimento, en la mayoría de los casos en la primera hora. Las manifestaciones son las clásicas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, con participación variable de la piel (prurito, urticaria, angioedema), gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor, diarrea), respiratoria (nasal, laríngea, pulmonar) y cardiovascular (hipotensión, síncope, arritmias).

A menudo las manifestaciones clínicas iniciales afectan la orofaringe (edema y prurito de labios, mucosa oral, paladar o faringe) o la piel (prurito palmo-plantar). Sin embargo, la ausencia de síntomas cutáneos no excluye en modo alguno la anafilaxia^{4, 17, 28}. En otros casos, la primera y única manifestación puede ser la pérdida de conciencia²⁸.

Varios trabajos coinciden en señalar el claro predominio de los síntomas respiratorios en las reacciones mortales por alimentos^{4, 5, 17, 22, 29}. Todos los pacientes descritos

por Pumphrey presentaron dificultad para respirar, falleciendo por parada respiratoria el 86% de ellos. Por el contrario, el shock fue la principal causa de muerte en las reacciones por fármacos y por venenos de esta serie⁵. Igualmente, los 6 pacientes fallecidos descritos por Sampson presentaron síntomas respiratorios²², así como los 6 enfermos descritos por Fourcard, en este caso en forma de broncoespasmo severo refractario al tratamiento¹⁷.

El curso de las reacciones anafilácticas suele ser rápidamente progresivo, aunque también se han descrito reacciones de evolución muy lenta durante varias horas (hasta 6)⁵ y reacciones bifásicas, caracterizadas por dos períodos sintomáticos separados por otro silente de duración variable (hasta 3 horas)^{17, 22}. Lee y colaboradores, estudiaron los factores de riesgo que predecían la aparición de reacciones bifásicas en una serie de 108 reacciones anafilácticas en niños. Los autores no encontraron diferencias en la gravedad de los síntomas iniciales ni en la administración de adrenalina o esteroides en la primera fase. Lo único que diferenciaba a los 6 pacientes con anafilaxia bifásica era el tiempo, significativamente mayor, que tardaban en ser tratados con adrenalina⁴¹.

Aunque habitualmente la muerte ocurre a los pocos minutos de iniciados los síntomas más graves, se han publicado muertes tardías como complicación del tratamiento o como resultado del daño orgánico experimentado durante el curso temprano de la anafilaxia^{5, 22}. Así, un 30% de los pacientes descritos por Pumphrey fueron reanimados, aunque fallecieron en los días siguientes debido a el daño cerebral ocasionado por la anoxia durante la reacción⁵. También, tres de los siete pacientes con anafilaxia de riesgo vital descritos por Sampson, a pesar de recibir tratamiento correcto tras los primeros síntomas, desarrollaron colapso respiratorio e hipotensión arterial que requirió tratamiento mecánico hasta 3 semanas después²².

Mención especial merece el denominado síndrome de anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada con alimentos. En este caso, los síntomas se inician cuando el paciente realiza ejercicio físico tras la ingestión de determinados alimentos, habitualmente de 2-4 horas después, o también cuando se ingiere el alimento inmediatamente después de practicado el esfuerzo. En ausencia de ejercicio físico, el paciente puede ingerir el alimento inmediatamente sin ninguna reacción aparente, a pesar de tener anticuerpos IgE frente a él. El síndrome ha sido descrito con trigo (gamma-gliadinas), mariscos, fruta, leche, apio, pescado y otros. Afecta con mayor frecuencia a mujeres,

que generalmente tienen asma u otras enfermedades atópicas y ocasionalmente, antecedentes de reactividad frente al alimento en su niñez.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la anafilaxia sistémica no suele ofrecer dificultades por la naturaleza de los síntomas y su súbito desarrollo. El paso inicial para determinar la causa es la realización de una historia clínica detallada. Cuando un alimento es el responsable, existe una relación temporal evidente entre la ingestión y el inicio de los síntomas. En los pacientes muy sensibilizados la reacción puede ocurrir ante cantidades mínimas del alérgeno, por lo que hay que realizar una minuciosa investigación de todos los posibles ingredientes de la comida incluyendo especias, aditivos (sulfitos, papaína), etc. También los alimentos responsables pueden ser contaminantes añadidos accidentalmente durante la manufacturación o la elaboración, alimentos ocultos en preparados alimenticios que no detallan en su composición, alimentos transgénicos, etc. En otros casos, la reacción no es debida realmente al alimento, sino a otros alérgenos contaminantes como parásitos (*Anisakis simplex*), neuroalérgenos (ácaros, pólenes). La anamnesis debe recoger también la participación de otros factores precipitantes como el ejercicio físico.

Con respecto a la determinación de triptasa, aunque en sus valores no siempre se encuentran elevados en las reacciones anafilácticas por alimentos²², su cuantificación puede resultar útil especialmente si los resultados pueden ser comparados con los niveles basales de los pacientes^{17, 47-49}. Sus cifras ascienden (>10 ng/mL) en la primera hora y permanecen así durante varias horas. Por ello, es posible determinarla en muestras de suelo extraídas post-mortem (indicando la activación mastocitaria pre-mortem) y emplear este análisis como marcador de la anafilaxia mortal⁴⁷.

A continuación, es necesario demostrar anticuerpos IgE específicos frente al alimento en cuestión, mediante test cutáneos en *prick* y/o test *in vitro*. Los test cutáneos en *prick* son el método de elección para demostrar sensibilización mediada por IgE a un alimento determinado, por su sensibilidad, su sencillez, su bajo coste y su seguridad. Devenney y colaboradores han publicado recientemente una serie de seis reacciones alérgicas generalizadas tras la realización de pruebas cutáneas en *prick*, encontrando una tasa global de reacciones de 521 por 100.000 niños estudiados. Los 6 pacientes tenían menos de 6 meses de edad y

dermatitis atópica activa en el momento del estudio. En todos los casos, los test cutáneos se habían realizado con el alimento fresco⁵⁰. Ante una historia clínica inequívoca con un alimento, en las formas clínicas más graves, en las que ocurrieron tras la ingestión de mínimas cantidades o simplemente por inhalación, parece prudente comenzar el estudio por la determinación de IgE específica. En el caso de que resulte claramente positiva, no es necesario recurrir a otras técnicas diagnósticas^{40, 51, 52}.

Si la determinación de IgE específica no nos permite llegar al diagnóstico, se deben realizar test cutáneos en el *prick*. Aunque no se ha probado absolutamente en los pacientes con anafilaxia, los test cutáneos negativos son excelentes indicadores de una reacción no mediada por IgE, siempre que se empleen extractos alérgicos de elevado valor predictivo negativo (como los de leche, pescado, huevo, cacahuete, etc.)⁵². Sin embargo, el *prick test* tiene algunas limitaciones que hay que considerar. Es posible que exista un período de alergia temporal poco después de la reacción anafiláctica (descrito con himenópteros, aunque no con alimentos)⁵³. Con algunos extractos comerciales de menor antigenicidad, como los de frutas y vegetales, se deben realizar test cutáneos con el alimento natural (*prick+prick*), con ciertas precauciones (evitar inhalación del alimento, utilizar controles apropiados, etc.)⁵⁴.

Cuando se trata de un alimento procesado de composición desconocida, puede ser necesaria la elaboración de un extracto antigénico, que será empleado para realizar test cutáneos, determinación de IgE sérica específica o para demostrar alérgenos ocultos mediante RAST-inhibición³² o análisis inmuno-químicos³⁶.

En algunos casos de anafilaxia mortal por alimentos, el empleo de extractos elaborados con porciones no ingeridas del alimento o con el contenido gástrico ha permitido llegar al diagnóstico¹⁷.

El test de provocación está contraindicado en los pacientes con historia inequívoca de la anafilaxia que sigue a la ingestión de un alimento aislado frente al que existen anticuerpos IgE específicos^{28, 55}.

Existen dos situaciones en las que la provocación con el alimento puede estar indicada. En primer lugar, en caso de dudas diagnósticas: si el agente causal de la reacción no puede ser determinado de forma concluyente por historia, test cutáneos y determinación de IgE específica o si los test diagnósticos resultan positivos frente a varios alimentos que carecen de reactividad cruzada, todos ellos deben ser excluidos de la dieta y su responsabilidad en la reacción confirmada mediante un test de provocación controlada^{28, 40}. En segundo lugar, la provocación puede estar indicada para

valorar la aparición de tolerancia frente a determinados alimentos que causaron reacciones anafilácticas durante la infancia^{40, 51, 56}. En la decisión de realizar o no la provocación se debe considerar, en primer término, el alimento responsable.

La provocación suele estar indicada en caso de sensibilización a alimentos como la leche y el huevo, cuya evolución natural es hacia la tolerancia, pero no con otros como cacahuete o nueces, de evolución menos conocida. En un estudio sobre el desarrollo de tolerancia frente a cacahuete en la infancia, Spergel y colaboradores, encontraron que 9 de 17 pacientes con urticaria y 4 de 10 pacientes con dermatitis atópica llegaban a tolerar cacahuete en un período de 3 años, mientras que ninguno de los 5 pacientes con anafilaxia podían ingerir el alimento⁵⁷.

También es preciso valorar la evolución clínica y respuesta del paciente ante nuevos contactos con el alimento, que ocurren con frecuencia en forma de pequeñas transgresiones, por el contacto directo con la piel, la inhalación del alimento, etc.

En cualquier caso, resulta fundamental extremar las precauciones. Siempre debe ser realizado en el medio hospitalario, por profesionales experimentados y con el equipo necesario para tratar inmediatamente las reacciones. Se debe comenzar por los alimentos menos probables o los menos sensibilizantes, la dosis inicial y los incrementos siguientes deben ser menores y el intervalo entre dosis y el tiempo de observación posterior, mayores. Además, no se deben emplear alimentos encapsulados, para evitar los problemas derivados de la lenta disolución de las cápsulas, para controlar mejor la cantidad administrada y para permitir el contacto directo del alimento con la mucosa oral^{40, 51, 52}. En los casos en los que el test de provocación resulte negativo será necesario reconsiderar el diagnóstico, valorar la participación de otros alérgenos o desencadenantes como el ejercicio físico. En este último caso, el diagnóstico deberá completarse con una nueva provocación que incluya la realización de ejercicio físico, similar al que desencadenó la reacción, en las 4 horas siguientes a la ingestión del alimento. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico por la dificultad que suele haber para reproducir estos cuadros en el medio hospitalario.

TRATAMIENTO

El tratamiento agudo de las reacciones anafilácticas por alimentos, no difiere del manejo general de la anafila-

xia, resultando el empleo inmediato de adrenalina el procedimiento de elección⁵⁸⁻⁶⁰. La adrenalina debe ser administrada por vía intramuscular, ya que la concentración plasmática máxima y la rapidez a la que se consigue son mayores por vía intramuscular que por vía subcutánea, sin diferencias de seguridad entre ambas. Esta dosis debe repetirse a los 5 minutos en caso de no obtener beneficio o en caso de deterioro del estado del paciente. La adrenalina por vía intravenosa (al 1/10.000 o al 1/100.000) debe reservarse para los pacientes con hipotensión grave, refractaria a otras medidas, si es posible con monitorización electrocardiográfica. Actualmente, no existen suficientes evidencias para recomendar la adrenalina por vía inhalada en el tratamiento del edema de las vías respiratorias superiores^{61, 62}.

La elevada frecuencia de síntomas respiratorios en las reacciones graves por alimentos, aconseja incluir agonistas β_2 de acción inmediata inhalados en los kits de auto-tratamiento de estos pacientes⁵. Sin embargo, en muchas de las reacciones mortales, los broncodilatadores inhalados se han mostrado incapaces de revertir el broncoespasmo. El abandono del tratamiento regular con esteroides inhalados, con el consiguiente abuso de agonistas beta-dos de corta acción, podría conducir a una desensibilización de los receptores beta-adrenérgicos del pulmón, contribuyendo a la ausencia de respuesta al tratamiento. El manejo eficaz de la anafilaxia por alimentos debería incluir por tanto, el control óptimo del asma, con el menor empleo de forma rutinaria de los agonistas beta-dos de corta acción.⁶³

La piedra angular del manejo a largo plazo es la prevención, basada fundamentalmente en la educación del paciente, sus familiares y sus cuidadores (muchas de las reacciones mortales tienen lugar en los colegios)^{37, 64-66}, para conseguir:

- La identificación precoz de las reacciones anafilácticas, el tratamiento inmediato, y el rápido acceso a los servicios de urgencias. Todos los pacientes con alergia a alimentos, incluso reacciones más graves. Los pacientes con riesgo de anafilaxia, deben ser instruidos en el empleo de adrenalina para el auto-tratamiento, insistiendo en la necesidad de llevar esta medicación ser administrada inmediatamente después de los primeros síntomas. Resulta útil, además, que los pacientes con riesgo de anafilaxia por alimentos dispongan de un brazalete o placa de identificación, cuya información puede salvar la vida al paciente al acelerar el diagnóstico y el tratamiento²⁸.

- La identificación del/os alimento/s responsable/s y su estricta eliminación de la dieta, así como de todos aquellos con reactividad cruzada descrita (a menos que el estu-

dio alérgico demuestre la ausencia de sensibilización). Para ello es necesario proporcionar al paciente y a sus familiares información por escrito sobre los distintos tipos de comida en que puede encontrarse un alérgeno determinado y los diferentes términos que pueden emplearse en las listas de ingredientes para identificarlo³⁴. Sin embargo, la exclusión de la dieta puede resultar imposible de realizar a menos que se modifiquen las normas vigentes sobre el etiquetado de los alimentos procesados. En Suecia, por ejemplo, la legislación estipula que todos los ingredientes de los alimentos procesados que exceden en un 2% de la masa total del producto final deben ser etiquetados¹⁷, mientras que en España y Francia esta cifra asciende al 25%³⁴. Además, en todos estos países se permiten las mezclas de alimentos, o el empleo de “saborizantes naturales” de composición no detallada. Se deben perseguir, por tanto, el etiquetado correcto de los alimentos, de forma que todos los componentes, aunque estén en pequeñas cantidades, puedan ser claramente libres de determinados ingredientes.

A pesar de todo ello, la eliminación estricta de la dieta de los alimentos responsables de las reacciones, puede resultar una opción terapéutica inviable para los pacientes. Diversas modalidades de tratamientos inmunomoduladores, actualmente en investigación, como la inmunoterapia con péptidos, la inmunoterapia con proteínas mutadas, la inmunización con ADN, la inmunización con secuencias innoestimuladoras y la terapia anti-IgE, podrían ser aplicadas en el tratamiento y en la prevención de la alergia a alimentos, evitando las trágicas consecuencias que estas reacciones pueden llegar a ocasionar⁶⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. En: Middleton R, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger JW and Busse WW, eds. Allergy. Principles and practice. 5th ed. Mosby, St Louis, 1998; 1079-1092.
2. von Starck. Primäre spezifische allergische und idiosynkratische Schock. Monatsschr Kinderheilkd 1926; 32: 119-127.
3. Evans S, Skea D, Dolovitch J. Fatal reaction to peanut antigen in almond incing. Can Med Assoc J 1988; 139: 232-233.
4. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. JAMA 1988 260: 1450-1452.
5. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin and Experimental Allergy 2000; 30: 1144-1150.
6. Marguet C, Couderc L, Blanc T, Amar R, Leloet C, Feray D, Mallet E. Anaphylaxis in children and adolescents: apropos of 44 patients aged 2 months to 15 years. Arch Pediatr 1999; 6 Suppl 1: 72S-78S.

7. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, Giovane A, Vierucci A. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. Pediatrics 1998; 101: E8.
8. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. Arch Intern Med 1995; 156: 1749-1754.
9. Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. Clin Exp Allergy 1996; 26: 1264-1270.
10. Tocum MW. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1993; 91 (suppl): 153.
11. Stewart AG, Ewan PW. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. QJM 1996; 89: 859-864.
12. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. Mayo Clin Proc 1994; 69:16-23.
13. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroder DS, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmset County: a population bases study. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 452-456.
14. Weiler JM. Anaphylaxis in the general population: A frequent and occasionally fatal disorder that is underrecognized. J Allergy Clin Immunol 1999; 104 (2 Pt 1): 271.
15. Sheik H, Alves B. Hospital admission for acute anaphylaxis: time trend study. Br Med J 2000; 30: 1144-1150.
16. Morrill J, Aszkenasy M. The anaphylaxis problem in children: community management in a UK National Health Service District. Public Health 2000; 114: 456-459.
17. Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden-is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? Allergy 1999; 54: 261-255.
18. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Gueant JL, Dutau G, Guerin L. Food allergy to peanuts in France-evaluation of 142 observations. Clin Exp Allergy 1998; 28: 1113-1139.
19. Andre F, Andre C, Colin L, Cacaraci F, Cavagna S. Role of new allergens and of allergens consumption in the increased incidence of food sensitizations in France. Toxicology 1994; 93: 77-83.
20. Yunginger JW, Squillace DL, Jones RT, Helm RM. Fatal anaphylactic reactions induced by peanuts. Allergy Proc 1989; 10: 249-253.
21. Settupane GA. Anaphylactic deaths in asthmatic patients. Allergy Proc 1989; 10: 271-274.
22. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 1992; 327: 380-384.
23. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 191-193.
24. Boyd GK. Fatal nut anaphylaxis in a 16-year-old male: case report. Allergy Proc 1989; 10: 255-257.
25. Patel F. Seafood-induced fatal anaphylaxis. Med Sci Law 1998; 38: 354-357.
26. Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2001; 756 (1-2): 11-17.
27. Goh DL, Lau YN, Chew FT, Shek LP, Lee BW. Pattern of food-induced anaphylaxis in children of an Asian community. Allergy 1999; 54: 84-86.
28. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. Allergy 1998; 53: 125-130.

29. Bidat E, Tannery B, Lagardere B. Anaphylactic shock caused by food hypersensitivity: fatal outcome despite immediate injection of adrenaline. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 361.
30. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 1997; 99: E7.
31. Schwartz HJ. Acute Allergic disease in a hospital emergency room: a retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy Proc* 1995; 16: 247-250.
32. Kanny G, Fremont S, Talhouarne G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxis to mustard as a masked allergen in "chicken dips". *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 340-342.
33. Cantani A. Hidden presence of cow's milk proteins in foods. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 141-145.
34. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Masked and labelled food allergens. *Allerg Immunol (Paris)* 1998; 30: 38-40.
35. Nordlee, Atkins, Bush R. Anaphylaxis from undeclared walnut in commercially processed cookies. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 152.
36. Hogendijk S, Eigenmann PA, Hauser C. The problem of hidden food allergens: two cases of anaphylaxis to peanut proteins concealed in a pizza sauce. *Sacweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1134-1137.
37. Mudd KE, Noone SA. Management of severe food allergy in the school setting. *J Sch Nurs* 1995; 11: 30-32.
38. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Faller JP, Levan D, Kohler C. Severe anaphylactic shock with heart arrest caused by coffee and gum arabic, potentiated by beta-blocking eyedrops. *Rev Med Interne* 1993; 14: 107-111.
39. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug Saf* 1995; 12: 299-304.
40. Burks AW, Sampson HA. Anaphylaxis and food allergy. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food allergy: adverse reactions to food and food additives*. 2th ed. Blackwell Science, Inc, 1997; 245-258.
41. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106: 762-766.
42. Tilles SA, Shocket AL. Exercise and pressure-induced syndromes. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: adverse reactions to food and food additives*. 2th ed. Blackwell Science, Inc, 1997; 303-310.
43. Guinépain MT, Eliot C, Raffard M, Brunet-Moret MJ, Rassemont R, Laurent J. Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 491-496.
44. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 162-166.
45. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, Mikkola J, Keskinen H, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (5 Pt 1): 912-917.
46. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 162-166.
47. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, Biedrzycki L, Sweeney KG, Sturner WQ, Schwartz LB. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991; 36: 857-865.
48. Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death? *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 866-870.
49. Tanus T, Mines D, Atkins PC, Levinson A. Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 104-107.
50. Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 Dec; 85 (6 Pt 1): 457-460.
51. Bush RK, Taylor SL. Adverse reactions to food and drug additives. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger JW and Busse WW, eds. *Allergy. Principles and practice*. 5th ed. Mosby, St Louis, 1998; 1183-1198.
52. Bock SA. In vivo diagnosis: skin testing and oral challenge procedures. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: adverse reactions to food and food additives*. 2th ed. Blackwell Science, Inc, 1997; 151-166.
53. Setticone G, Chafee F. Natural history of allergy of Hymenoptera. *Clin Allergy* 1979; 9: 385-390.
54. Rosen J, Selcow J, Mendelson L, Grodsky M, Factor J, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies... is it necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 718-726.
55. Ortolani C, Ispano M, Scibilia J, Pastorello EA. Introducing chemists to food allergy. *Allergy* 2001; 56 suppl 67: 5-8.
56. Bock SA. The natural history of severe reactions to foods in young children. *J Pediatr* 1985; 107: 676-680.
57. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 (6 Pt 1): 473-476.
58. Simons EF, Roberts JL, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 101: 33-37.
59. Muller U, Mosbech H, Aberer W. EAACI position statement. Adrenaline for emergency kits. *Allergy* 1995; 50: 783-787.
60. Heilborn H, Hjerdahl P, Daleskog M, Adamsson U. Comparison of subcutaneous injection and high-dose inhalation of epinephrine-implication for self-treatment to prevent anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1174-1179.
61. Hughes G, Fritzharris P. Managing acute anaphylaxis. New guidelines emphasise importance of intramuscular adrenaline. *BMJ* 1999; 319 (7201): 1-2.
62. Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ. Can epinephrine inhalations in children at risk for systemic anaphylaxis?. *Pediatrics* 2000; 106: 1040-1044.
63. Pumphrey RS, Nicholls JM. Epinephrine-resistant food anaphylaxis. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1099.
64. Vickers DW, Maynard L, Ewan PW. Management of children with potential anaphylactic reactions in the community: a training package and proposal for food practice. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 898-903.
65. Hay GH, Harper TB 3rd, Courson FH. Preparing school personnel to assist students with life-threatening food allergies. *J Sch Health* 1994; 64: 119-121.
66. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis in schools and other child-care settings- the situation in France. *Allergy Immunol (Paris)* 1999; 31: 141-144.
67. Burks W, Bannon G, Lehrer SB. Classic specific immunotherapy and new perspectives in specific immunotherapy for food allergy. *Allergy* 2001; 56 (S67): 121-124.

B. Añibarro

Unidad de Alergia. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Implicación de alérgenos ocultos en las reacciones graves por alimentos

INTRODUCCIÓN

Las reacciones alérgicas graves por alimentos corresponden a episodios de anafilaxia, un síndrome abrupto, grave, de comienzo entre minutos a pocas horas tras la ingesta de un alimento, que cursa con manifestaciones clínicas multiorgánicas típicas de reacciones IgE-mediadas. El síndrome resulta de la rápida generación y liberación de potentes mediadores y de sus efectos sobre los distintos órganos de choque. La anafilaxia se reconoce por la presencia de síntomas y signos cutáneos, respiratorios, cardio-vasculares y gastrointestinales combinados, que en los casos más intensos, pueden conducir al shock y muerte del paciente.

Entre los principales factores de riesgo para la aparición de reacciones fatales por alimentos se han implicado la edad, afectando sobre todo a pacientes jóvenes, las sensibilizaciones múltiples, el asma mal controlado, las reacciones severas previas por alimentos, la ausencia de adrenalina de disposición inmediata, las comidas fuera del domicilio y la presencia de alérgenos ocultos en los alimentos. El término “*oculto*” (*hidden*) para un alérgeno alimentario, hace referencia a alimentos, condimentos o aditivos que no aparecen especificados en la lista de ingredientes que figuran en el etiquetado. Los motivos de esta omisión pueden ser múltiples y no siempre intencionados, pudiendo estar presentes por descuido, contaminación, etc. El término oculto (sinónimo de escondido, encubierto, disimulado...), implica un matiz de intencionalidad, por lo que su uso puede, en algunos casos, no ser el más adecuado. Por este motivo, quizá sería lingüísticamente más correcto hablar de “*inadvertidos, inesperados*”, para referirnos a este tipo de alérgenos (*unnoticed*).

El tipo de alimento implicado en las reacciones graves, varía en los diferentes países en función de los hábitos dietéticos, así, en EE.UU. y Reino Unido la causa más frecuente son los cacahuets y frutos secos; en Francia, el huevo y los crustáceos; en Suiza, el apio; en Singapur, la sopa de nido de ave y los crustáceos¹.

EPIDEMIOLOGÍA

No es infrecuente que los casos graves de muerte súbita en jóvenes aparezcan publicados por los periódicos y no siempre recogidos en la literatura médica. Con los datos actuales, resulta imposible conocer la prevalencia exacta de la alergia a alimentos; por ello, no podemos predecir la frecuencia de reacciones graves o fatales y mucho menos cuantificar las reacciones debidas a la presencia de alérgenos ocultos en los alimentos. Estas limitaciones no deben llevarnos a menospreciar el problema.

Yocum y Khan², entre 1983-1987 encuentran una frecuencia de anafilaxia de 30 casos por 100.000 habitantes /año, en Olmstead, Ninn; la causa más frecuente fueron los alimentos. Extrapolando los datos, calcularon que en EE.UU.

podrían producirse unos 29.000 episodios de anafilaxia por alimentos al año, con unas 150 muertes.

En nuestro país, Acero y cols.³, de 274 casos de anafilaxia recogidos en un año, encuentran un 22,6% debidos a alimentos, siendo éstos la causa más frecuente de anafilaxia en edad pediátrica (73,1%). Audicana⁴, de 665 casos de anafilaxia recogidos en 6 años, encuentra un 20% de casos inducidos por alimentos. Si extrapolamos estos datos, en nuestro país se podrían predecir unos 5.000 casos de anafilaxia por alimentos/año. Si consideramos la frecuencia de reacciones fatales del estudio de Yocum y Khan (0,5% de los casos de anafilaxia), estaríamos ante unas 25 muertes al año producidas por alergia a alimentos.

Hace menos de un siglo (1905), Schlossman publicó el primer caso de anafilaxia alimentaria, tras ingesta de leche⁵. En 1926, Von Starck⁶ publicó el primer caso documentado de anafilaxia mortal por un alimento, curiosamente aparecido durante la realización de una prueba de provocación. Una de las primeras referencias recogidas en la literatura, que llama la atención sobre la posible existencia de alérgenos ocultos en los alimentos, es mencionado por Balyeat⁷, refiriéndose a la aparición de asma en 2 niños tras beber leche en la que se sospechó la presencia de alérgenos de cacahuete, ya que la fuente de la leche era una vaca alimentada con plantas de cacahuete. Posteriormente se publicaron varios casos de reacciones por fármacos (adrenalina, bismuto), en los que se sospechó que la causa era su contenido oculto en aceite de cacahuete^{8,9}.

La primera serie de anafilaxia fatal inducida por alimentos fue publicada por Yunginger en 1988¹⁰; seis de los siete casos publicados en este estudio, ocurrieron tras comidas realizadas fuera del domicilio, desconociendo los pacientes la composición exacta del alimento ingerido; este trabajo supuso la primera alarma sobre el riesgo de los pacientes alérgicos ante la presencia de alérgenos ocultos en los alimentos.

En 1992 Sampson¹¹ publica 6 reacciones fatales en niños, de las que 5 ocurrieron fuera de casa, en la escuela o locales públicos, por ingesta inadvertida del alimento implicado; el autor hace extensivo el problema de los alérgenos ocultos a la edad pediátrica.

Con posterioridad, los casos publicados de reacciones fatales inducidas por alimentos han sido múltiples y crecientes, la mayoría de ellas son debidas a la presencia de alérgenos que pasan desapercibidos por descuido del paciente, o por errores en el etiquetado de los alimentos. Este aumento, ha conducido en algunos países a la puesta en marcha de registros oficiales y análisis de las reacciones fatales por ali-

mentos. En EE.UU., entre 1994-99, la Academia Americana de Alergia (AAAAI), con la asistencia de *Food Allergy and Anaphylaxis Network* (asociación nacional no lucrativa para información del paciente)¹², recogió 32 casos de reacciones anafilácticas fatales por alimentos. El 94% de ellas se debieron a frutos secos. Cinco reacciones ocurrieron en el domicilio, 18 en restaurantes o casas ajenas, 4 en colegios y 5 en otros lugares. En el momento de la reacción ningún paciente fue consciente de que el alimento responsable de la reacción contenía el alimento al que era alérgico. Estudios similares realizados en Reino Unido¹³ entre 1992 y 1998, recogieron 37 muertes por anafilaxia alimentaria; encontrando un aumento progresivo de estas reacciones, al comparar los datos con los de años previos. Según los autores, este aumento podría deberse al aumento paralelo de la sensibilización a inhalantes (sobre todo látex y pólenes), la presencia de alérgenos ocultos en los alimentos y la globalización del mercado, que da lugar al aumento de alimentos exóticos y envasados con múltiples ingredientes diferentes y con frecuencia no declarados.

La extensión a otros países de registros similares, logrará conocer con más exactitud la magnitud del problema y los factores determinantes del mismo. Sólo entonces, se podrán adoptar las medidas necesarias para su prevención.

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE LA PRESENCIA DE ALÉRGENOS OCULTOS EN ALIMENTOS

Los hábitos alimentarios cambian con el tiempo, igual que lo hacen otras costumbres sociales. Este cambio, junto con el progreso de la industria alimentaria, las nuevas tecnologías y la globalización, hacen cada vez mayor la oferta y variedad de alimentos. Desgraciadamente, los pacientes alérgicos son una creciente minoría que tiene la vida en sus manos cada vez que consume un alimento, dado que siempre existe el riesgo de que éste contenga alérgenos ocultos. Las causas más comunes que justifican la presencia de alérgenos ocultos en los alimentos son:

1.- Alimentos ocultos autorizados: No es legalmente obligatorio detallar los ingredientes de un alimento en los siguientes casos:

1.1.- Alimentos traza: la ley autoriza la presencia de ingredientes compuestos no especificados en la etiqueta, siempre que éstos no supongan más de 25% del peso total del producto final.

1.2.- Todas las especias y sus extractos, cuyo peso no supere el 2% del producto final, pueden aparecer con el nombre de su categoría, en lugar de su nombre específico (ej. pimienta, pimentón, mostaza... pueden figurar como especias o mezcla de especias).

1.3.- Si la superficie de la cara mayor del producto tiene menos de 10 cm², sólo es obligatorio indicar en la etiqueta el origen, fecha de caducidad y peso neto del producto, pero no sus ingredientes.

1.4.- Las comidas de restaurantes, locales y comedores públicos, no llevan etiquetado.

2.- Alimentos correctamente especificados, pero difícilmente comprensibles:

2.1.- Sólo se especifica el número de CE (ej. aparece solo E-270 para referirse a un derivado de leche: ácido láctico...)

2.2.- Aparece sólo el nombre técnico del producto (ej. *Arachis hypogaea* para referirse a cacahuete, caseinato cálcico para referirse a leche...)

2.3.- Se le denomina por un nombre poco común (ej. maní o panchito para referirse a cacahuete).

2.4.- Aparece en un idioma extranjero o que ha sido traducido de forma incorrecta.

3.- Errores de etiquetado:

3.1.- Incompleto o ausente (se borra, se rompe o se pierde antes de llegar al consumidor).

3.2.- Ambiguo, figurando la categoría del alimento o su función, en lugar del ingrediente, (ej. espesante para referirse a huevo, saborizantes naturales para referirse a soja o caseína; texturizante para referirse a soja...).

3.3.- Cambio brusco de un ingrediente en un producto previo, sin la debida advertencia.

3.4.- Erróneo: la etiqueta interna es diferente de la externa; la composición es variable en productos iguales de diferentes tamaños; se da una mala interpretación de los datos (producto “sin lactosa” o “desnatado” como sinónimo de “sin leche”; aparece como margarina 100% vegetal cuando puede contener leche desnatada en polvo...).

4.- Contaminación: Quizá ésta sea la causa más frecuente de la presencia de alérgenos ocultos. Las razones son múltiples:

4.1.- No intencionada o accidental:

– Escasa limpieza del equipo o utensilios de manufactura.

– Utilización de utensilios comunes para alimentos diferentes (recipientes de helados, cuchillos en charcuteros, batidoras en domicilios...).

– Uso del mismo aceite de freír o plancha para diferentes alimentos.

– Manipulación manual sin la adecuada higiene, mezclando alimentos.

– Contacto directo con personas que han ingerido el alimento, a través de besos, caricias...

– Tocar o chupar utensilios (servilletas, tazas, vasos...) con residuos del alimento ofensor.

– Manipulación de los alimentos con guantes, que puede originar su contaminación por látex.

– Proximidad o contacto de un alimento con otro.

– Contaminación biológica por hongos, ácaros, *Anisakis*...

– Contaminación de productos animales por el uso de piensos alérgicos (ej: alimentación de aves con harina de pescado, puede dar lugar a carne y huevos con estas proteínas; la alimentación de vacas con plantas de cacahuets puede contaminar la leche con proteínas de éstos).

4.2.- Intencionada:

– Por un familiar: Síndrome de Munchausen por poderes.

– Por un psicópata.

– Como forma de malos tratos.

– “Efecto abuela”, administrando al niño trazas de alimentos de prueba.

6.- Alimentos manipulados

– Alimentos transgénicos (ej. patata transgénica con proteínas de bacalao; soja transgénica con proteínas de nuez de Brasil)

– Alimentos desaborizados/resaborizados (cacahuets “desaborizados”, con sabor y apariencia de pacana, almendras, nueces y comercializados como “frutos secos artificiales”).

– Uso de productos reciclados de origen incierto (ej. harina de galletas de cacahuete recicladas que se utilizan para elaborar otro tipo de productos).

– Algunas fórmulas “hipoalérgicas” según nivel de hidrólisis pueden contener alérgenos relevantes...

– Aceites poco refinados pueden ser alérgicos.

7.- Alimentos enmascarados por un factor añadido

– Ej: alimento más ejercicio físico, pudiendo estar implicado casi cualquier alimento.

8.- Formación de neoantígenos

– Calentamiento accidental del alimento.

– Mala conservación.

– Almacenamiento prolongado de proteínas con hidratos de carbono en alta concentración, dando lugar a neoalérgenos.

9.- Debido a la existencia de reactividad cruzada

- Sensibilización látex-frutas
- Asociación pólenes-frutas
- Pescados
- Frutos secos
- legumbres
- Otros aeroalérgenos- alimentos (ej: ave-huevo)

10.- Otras

- Alimentos que por su escaso uso pueden pasar inadvertidos (semillas de adormidera, sésamo, enzimas: amilasa, papaína, lactasa, bromelina, etc.).
- Reacciones por ingesta de productos extraños (ej: látex, en el síndrome “*body packer*” del traficante de cocaína).
- Paso transplacentario de alérgenos.
- Presencia de alérgenos en la leche materna.

ALIMENTOS OCULTOS MÁS FRECUENTES

Aunque pueden existir aeroalérgenos ocultos, los alimentos han sido definidos como el “reino de los alérgenos enmascarados”¹⁴. El término lo tienen bien merecido, no sólo por la creciente manipulación industrial de los alimentos, que hace que la cantidad de ingredientes o mezcla de alimentos tenga como único límite la imaginación de los fabricantes o cocineros, sino porque incluso en los alimentos considerados más “naturales”, se ha demostrado la presencia de trazas de alérgenos alimentarios inesperados; así, se ha descrito el paso de alérgenos relevantes a través de la placenta¹⁵ o la leche materna^{16,17}, que pueden ser el origen de la sensibilización alérgica, e incluso de reacciones en algunos pacientes.

En la literatura científica se han documentado más de 170 alimentos causantes de reacciones alérgicas. No obstante, según el Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (IFST), son los considerados “major serious allergens” (MSA), tanto los “ocho grandes”: huevo, leche, soja, trigo, cacahuete, marisco, frutas y frutos secos, como los “ocho segundos”: sésamo, pipas, algodón, adormidera, moluscos y varias legumbres, los responsables más frecuentes de reacciones graves, ya sea de forma oculta o no¹⁸.

La literatura recoge cientos de casos de reacciones por alimentos ocultos, la mayoría son anecdóticos, pero en otros casos originan un fatal desenlace que acaba con la vida del paciente. El conocimiento de las posibles fuentes inesperadas de alérgenos alimentarios y la garantía de su

evitación, son vitales para el alérgico a alimentos, que vive a diario, en cada comida, la incertidumbre de lo desconocido.

Huevo

Tanto el huevo como sus proteínas individuales, pueden utilizarse para la preparación de alimentos específicos. Son múltiples las descripciones que pueden indicar la presencia de huevo en un alimento (albúmina, globulina, livetina, lisozyima, lecitina, vitelina, ovomucina, ovoalbúmina, ovomucoide, huevo, yema, clara...), no siempre bien conocidas; en ocasiones es la función que el huevo tiene en un producto la que aparece en el listado de los ingredientes (coagulante, emulsionante, espesante). Pueden aparecer proteínas de huevo en cosméticos, champús, fármacos. Si el huevo forma parte de un ingrediente preelaborado, añadido al alimento final, o es usado para dar brillo en repostería... puede no aparecer en el listado de ingredientes.

Se han descrito reacciones debidas a proteínas de huevo ocultas en caramelos^{19,20}, vinos²¹, pastas²² e incluso fármacos²³.

Leche

La lista de alimentos que contienen proteínas de leche es casi infinita y el etiquetado que puede indicar la presencia de ésta es múltiple (leche, mantequilla, caseína, caseinatos, queso, crema, suero, lactoalbúmina, lactosa, sólidos lácteos, cuajo, lactato Na, esterres lácticos, ácido láctico, lactato k, concentrado de proteínas séricas, yogurt, saborizante natural, leche evaporada, sabor o color caramelo...). La lactosa presente en alimentos y fármacos puede contener proteínas residuales de leche; los fármacos declarados que contienen lactosa son más de 2.400. La leche también puede aparecer especificada en las etiquetas por su función como emulsionante, conservante, acidulante, emulgente, espesante, proteína...

Se han descrito reacciones por leche presente de forma oculta en jamones, jamón cocido, embutidos, salchichas, cereales infantiles, galletas²⁴, caramelos, atún, sorbetes, helados sin leche y alimentos etiquetados por el Kasher (Ley judía) como exentos de productos lácteos (*pareve*)^{25, 26}, chocolate negro, patés, fórmulas de soja, hidrolizados de proteínas de leche de vaca²⁷, café sólo, vinos²¹, queso vegetariano de soja, polvo de guantes²⁸... De los fármacos contaminados con PLV se han descrito reacciones con vacuna antimeningocócica, antisarampión y Triviraten, contaminadas con proteínas de leche a través del medio de cultivo, la lactosa o la gelatina del excipiente²⁹.

Soja

Debido a su uso casi ilimitado, la soja es un alérgeno oculto particularmente insidioso. Su uso se ha extendido de tal manera que hoy resulta casi imposible hacer una dieta exenta en soja. La soja puede ingerirse fermentada, en forma de grano cocido, como harina (añadida a la harina de cereales, utilizada ampliamente en panadería y pastelería, salsas...), como aceite (utilizada en salsas, margarinas, dietas parenterales, además de pinturas, jabones, pegamentos...); puede aparecer especificada como espesante, texturizante, emulsionante, carga proteica en alimentos dietéticos y dietas parenterales... La soja puede usarse en la elaboración de productos de panadería, helados, productos con textura de carne para dietas vegetarianas y productos de catering en hospitales, cuarteles militares y programas de alimentación.

A los problemas derivados de su amplio uso, se debe añadir la multitud de etiquetas que pueden indicar la presencia de soja en los alimentos (goma arábica, goma guar, lecitina, glutamato, almidón vegetal, goma vegetal, caldo vegetal, hidrolizado de proteínas vegetales, aceite de semillas, harina de soja, proteínas de soja...) y la existencia de alimentos que omiten su uso, habiéndose descrito reacciones alérgicas por fuentes ocultas de soja en jamón cocido, embutidos, sopa de cubos, buñuelos, etc.^{30,31}

Cacahuete

Sin duda el alérgeno alimentario por excelencia es el cacahuete. El 50% de la producción se consume como mantequilla, 20% como fruto seco, 16% en caramelos y pasteles y el resto se procesa como aceite. También se obtienen fibras textiles, jabones, barnices, insecticidas, celulosa, forraje y alimento para animales... Su uso va en aumento dado que es una fuente económica de proteínas fácilmente digeribles, añadiéndose a alimentos procesados como helados, galletas, snacks, escabeches, alimentos dietéticos... Puede aparecer etiquetado haciendo referencia a su función (emulsionante, saborizante, fortificante, espumante en bebidas no alcohólicas...). Son ampliamente usados en la cocina oriental, cada vez más de moda. Su manipulación ha conseguido desaborizar cacahuets que posteriormente son resaborizados con sabor a pacana, almendra, nuez y el producto molido es usado en pastelería y confitería (Nu-Nuts).

El cacahuete es la causa más frecuente de muerte por anafilaxia alimentaria en una gran parte del mundo y la causa más frecuentemente descrita de reacciones alérgicas por ingesta de un alérgeno oculto. Se han evidenciado

proteínas ocultas de cacahuets en salsas de curry para pizzas, leche de vaca, leche materna, formulas infantiles, salsa de chiles, galletas, helados, pasteles, salsas de restaurantes chinos o vietnamitas³²⁻³⁸...

Pescado

El pescado puede encontrarse en los alimentos en crudo, en polvo o como aceite. A pesar de ser una de las causas más frecuentes de alergia alimentaria en algunos países, debido a su sabor no suele ser alérgeno oculto, aunque puede estar oculto en ensaladas o salsas que contienen anchoas, patés..., al igual que ocurre con los mariscos³⁹.

Se está investigando la posibilidad de añadir harina de pescado al pan, como fuente supletoria de ácidos grasos Omega-3, lo que sería un problema para los alérgicos a pescado.

Se han descrito casos de pacientes alérgicos a pescado que presentan reacciones alérgicas tras la ingesta de huevo y carne procedente de aves que habían sido alimentadas con harinas de pescado²⁸.

Parásitos

Recientemente, estamos asistiendo a un gran aumento de las reacciones alérgicas desencadenadas por parásitos alimentarios que están ocultos en los alimentos. El agente fundamental es el *Anisakis simplex*, helminto capaz de infestar mariscos, moluscos y pescados. En nuestro país es una de las causas más frecuentes de alergia alimentaria y probablemente la primera causa de anafilaxia en población adulta en los últimos años⁴. Este dato, induce a pensar que durante años ha podido pasar inadvertida o formar parte del grupo de anafilaxias idiopáticas.

Otros casos sorprendentes de reacciones alimentarias inducidas por parásitos, son los bebidos a reacciones alérgicas tras la ingesta de jamón, productos de bollería, rebozados y harinas de repostería... contaminados con diferentes ácaros, que demuestran que éstos pueden comportarse como alérgenos alimentarios, siempre ocultos, en algunos pacientes que padecen alergia inhalatoria a estos aeroalérgenos^{40,41}.

Alimentos transgénicos

La aplicación de la tecnología del DNA recombinante en las plantas, pretende aumentar la resistencia a plagas y herbicidas, modificar su alergenidad... No obstante, podría dar lugar a la aparición de nuevas proteínas que no formaban parte de la dieta humana, péptidos con epítomos homólogos a los de alérgenos conocidos, o introducción de

fuentes ocultas de alérgenos de diferente origen en un alimento⁴²⁻⁴⁴. Los alimentos transgénicos han sido consumidos por cientos de miles de personas en los últimos años sin ninguna consecuencia grave para la salud. Esto sugiere que las técnicas de regulación para determinar su seguridad y ausencia de alergenidad de las proteínas introducidas, han funcionado razonablemente bien. Según la normativa vigente en la Comunidad Europea⁴⁵, si la nueva proteína es codificada por un gen derivado de una fuente alérgica conocida, se realiza estudio de alergenidad mediante técnicas *in vivo* (provocaciones) e *in vitro* (RAST, ELISA). Como ejemplo, se ha transferido una proteína de la nuez de Brasil para dar a la soja, colza, habas y judías, mayor contenido en metionina. Se ha demostrado que el gen introducido codifica una proteína alérgica que podría ser un riesgo para los pacientes alérgicos a nuez por lo que, se ha evitado que estos alimentos lleguen al mercado.

Para aumentar la resistencia de la patata a la humedad y poder almacenarla a bajas temperaturas, se está estudiando transferir el Gad c1 del bacalao, lo que sería un riesgo para los alérgicos a pescados. Compete a las compañías que desarrollan estos productos y a las autoridades que los regulan, asegurar que su consumo no aumenta el riesgo y es, al menos, tan seguro como el alimento al que intentan suplantar⁴²⁻⁴⁴.

Dado que el uso de los alimentos transgénicos va en aumento, debemos estar alerta, ya que estas investigaciones sólo han empezado y si no se controlan, podrían constituirse en la fuente "natural" más perfecta de alérgenos ocultos.

Otros alimentos

Casos anecdóticos, aunque no menos importantes dado la frecuente gravedad de las reacciones que inducen, son los debidos a alimentos introducidos en la dieta recientemente, como el sésamo, implicado en reacciones tras ingesta de cereales, hamburguesas, salsas y pastas orientales, galletas, aperitivos, margarinas, conos de helados, comida vegetariana o exótica...⁴⁶⁻⁴⁸. A pesar de ser muy tradicional en la cocina china y oriental, su uso en la cocina europea (hasta la actualidad), era escaso, por lo que se pensaba poco en él, pasando con frecuencia inadvertido. En la mayor parte de los casos descritos, las reacciones suelen ser múltiples antes de llegar al diagnóstico etiológico (se han descrito hasta 11 episodios de anafilaxia en un paciente)⁴⁷, pudiendo ser etiquetadas de anafilaxias idiopáticas.

Otras fuentes alérgicas implicadas con frecuencia en reacciones por alérgenos ocultos son los condimentos

(orégano, pimentón...), de los cuales, la mostaza es la más común, produciendo con frecuencia reacciones severas. Se ha encontrado mostaza en salsas, pizzas^{49,50}...

Se han descrito reacciones alérgicas por avellana, en una crema de chocolate y curiosamente por ingesta de una pizza cocinada con cáscaras de avellanas^{51,52}; reacción por látex, en alimentos que han sido manipulados con guantes de látex⁵³ o en traficantes que ingieren paquetes de látex con droga para su transporte⁵⁴; reacciones por semillas de adormidera utilizada como adorno en helados y productos de bollería⁵⁵; en general, cualquier alérgeno podría aparecer de forma inesperada u oculta en un alimento.

MEDIDAS PREVENTIVAS ESPECÍFICAS PARA EL CONTROL DE LAS REACCIONES GRAVES POR ALIMENTOS

Vivir es una empresa arriesgada, parte de ese riesgo deriva del consumo de alimentos. La alergia alimentaria limita la calidad de vida del alérgico y sus familiares⁵⁶ y, en el peor de los casos, es una situación potencialmente fatal para quienes la padecen. Es necesario que alergólogos, pacientes, industria alimentaria, autoridades sanitarias y profesionales de la alimentación, trabajen de forma coordinada con un mismo objetivo: aumentar la seguridad del paciente alérgico frente a los alimentos. Cada uno de estos grupos tiene una responsabilidad compartida en el pronóstico del paciente.

El alergólogo

Corresponde al alergólogo investigar hasta encontrar la causa exacta, agotando todas las posibilidades para establecer el diagnóstico clínico y etiológico exacto, fijar las medidas profilácticas e indicar las recomendaciones más adecuadas para el tratamiento. Es responsabilidad del alergólogo:

- Formar al paciente en las características de su enfermedad y de los principales factores de riesgo de reacciones graves (presencia de asma mal controlada, sensibilizaciones múltiples, reacciones graves previas, comidas fuera de casa, alérgenos ocultos ...).

- Procurar al paciente el tratamiento más adecuado de los factores de riesgo concomitantes (control adecuado del asma, dermatitis atópica...).

- Enseñar al paciente a no confiar y reconocer los síntomas de alarma de una reacción grave, a pesar de su leve apariencia inicial.

- Reiterar la importancia y necesidad de una dieta de eliminación rigurosa, facilitando al paciente alérgico el

listado de alimentos (y derivados) de alto riesgo, si es posible con todos los datos (nombres posibles, códigos...) para facilitar su identificación posterior.

– En niños, sería conveniente elaborar una guía con notas básicas como: no compartir alimentos ni utensilios de cocina o recipientes; lavarse las manos antes y después de comer; llevar un brazalete identificativo de alerta...

– Si todo fracasa, se debe valorar poner tratamiento o iniciar, si es posible, desensibilización.

– Si a pesar de todo ocurre una ingesta accidental, el especialista debe instruir al paciente en el tratamiento de emergencia, proporcionándole un kit de adrenalina de disposición inmediata, que debe llevar siempre, e indicándole, la necesidad del traslado posterior al servicio de urgencias más próximo, para completar valoración.

– El Alergólogo, debe ser el encargado de informar a médicos y profesionales de urgencias, sobre el diagnóstico y tratamiento más adecuados de la anafilaxia, haciéndoles llegar las nuevas directrices de los consensos internacionales, mediante guías de actuación práctica.

– Ha de potenciar programas educativos dirigidos a familiares, población general, personal de escuelas, restaurantes, comedores públicos, fabricantes y Autoridades Sanitarias. Informando de los riesgos y necesidades de los pacientes con alergia alimentaria, se podrá conocer el problema, exigiendo la colaboración de todos ellos para lograr actuaciones más cuidadosas, productos más seguros, etiquetados más exigentes, alimentos hipoalergénicos... que contribuirán en el futuro a reducir estas reacciones.

El paciente

Debe ante todo conocer el problema; no conocer, no preguntar, o negar el problema y los síntomas, sólo aumenta el riesgo; no mencionar el problema por miedo, vergüenza, uso concomitante de drogas o alcohol... sólo retrasa el diagnóstico y tratamiento adecuados. Una vez establecido el diagnóstico, el paciente:

– Debe tener unas normas claras para evitar el alérgeno, solicitando información ante posibles fuentes ocultas de alimentos y siguiendo instrucciones precisas para evitarlas.

– Debe leer siempre minuciosamente los ingredientes.

– No cambiar utensilios.

– Procurar la limpieza de mesas y superficies.

– Lavado de manos tras manipular alimentos.

– Evitar inhalación de vapores de alimentos de riesgo.

– Advertir al personal de cafeterías y restaurantes.

– Contactar con el personal de comedores, informándole sobre las medidas necesarias para prevenir contactos

cruzados durante la manipulación, preparación o servicio de alimentos.

– Reconocer los síntomas y administrarse sin demora el tratamiento indicado.

– Llevar siempre un kit de adrenalina de disposición inmediata.

– Tras la reacción, traslado a urgencias a pesar del tratamiento inicial.

La industria alimentaria

Dado que la dieta de eliminación es el único tratamiento para prevenir reacciones alérgicas a alimentos, la declaración de ingredientes en el etiquetado transmite información muy importante a los consumidores alérgicos. Los consumidores esperan y la industria alimentaria debe garantizar, productos seguros para todos los consumidores y con la información adecuada. Un alérgeno alimentario no es peligroso si es evidente y puede evitarse; sólo es peligroso si es inevitable o inesperado. El mayor obstáculo para el paciente con alergia a alimentos, es el excesivo uso de “alérgenos trazas”, presentes, incluso en alimentos tan básicos como el pan. Un etiquetado correcto, podría disminuir el riesgo de reacciones alimentarias^{57,58}. Por ello, la industria alimentaria debería comprometerse a adoptar unas medidas universales:

– La presencia de los alimentos alérgicos principales (según *the Codex Alimentarius Commission*: leche, huevo, pescados, crustáceos, cacahuete, soja, trigo y frutos secos), siempre debería figurar en la etiqueta.

– La industria alimentaria debe asegurar el etiquetado completo de los ingredientes, incluso las cantidades mínimas de los alimentos potencialmente fatales, aunque no superen el 25%, e incluso el 5%.

– Debería establecerse un consenso internacional de etiquetado y denominación de los ingredientes, evitando la multitud de nombres para un mismo producto, que puede inducir a error en personas que viajan o consumen alimentos importados.

– El etiquetado debe ser claro, legible, visible, indeleble y fácilmente comprensible por personas no expertas.

– Debe ajustarse a la normativa vigente.

– Sería de utilidad establecer tres categorías de alimentos alérgicos (medida ya adoptada, de forma voluntaria, en algunos países):

1. “**Contiene alérgeno**”, si éste se usa como parte de la receta.

2. “**Puede contener trazas de alérgeno**”, si existe posibilidad de contaminación. Se debe intentar retirar estos alimentos del mercado.

3. “**Libre de alérgeno**”. En el futuro, se debería aumentar la producción de alimentos de este tipo.

– Debería procurar la integración práctica de la alergia en los programas de formación de cocineros, proveedores, fabricantes y manipuladores de alimentos.

Las Autoridades Sanitarias

La última directiva, Real Decreto 1334/1999 de 31 de julio⁵⁹, completa las disposiciones actuales sobre denominación de venta y etiquetado de productos alimentarios y hace obligatoria la mención de las cantidades de algunos ingredientes. En vigor desde el 14-2-00, esta normativa es obligatoria para los productos alimenticios destinados al consumidor y colectividades nacionales y de la CEE.

Existen algunos puntos en esta normativa que pueden limitar la seguridad del paciente alérgico, por lo que existen campañas internacionales de consumidores y pacientes alérgicos, que solicitan su modificación. Los puntos más criticados son:

– No considera ingredientes a los aditivos presentes por estar contenidos en uno o varios ingredientes de dicho producto, si no cumplen una función tecnológica en el producto final, así como coadyuvantes, aromas, disolventes o soportes para aditivos.

– No considera obligatorio indicar el listado en ingredientes compuestos, cuyo peso sea menor del 25% del producto final, siempre que no se trate de aditivos.

– Existen ingredientes que pueden aparecer sólo por el nombre de su categoría (mezcla de harinas, especies o mezcla de especies, goma base...)

– En envases de menos de 10 cm² es obligatorio indicar la denominación, cantidad neta y fechas, pero no la lista de ingredientes.

A la administración le corresponde garantizar a los consumidores la seguridad de los alimentos con todos los medios a su alcance, para lo cual:

- Debe hacer cumplir la reglamentación vigente.
- Perseguir el fraude.
- Incluir el control de alérgenos en los controles de higiene alimentaria.
- Deberían ponerse en marcha por todo el continente, campañas de información de anafilaxia, similares a la británica, con la ayuda de la Federación Europea de Asociación de Asma y Alergia, Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, Sociedades Nacionales y organizaciones de pacientes, para intentar llegar a toda la población.

Los profesionales de la alimentación

Deberían estar informados del problema, por lo que sería útil, elaborar una guía para profesores, personal de comedores, restaurantes, tiendas de alimentación y público en general... donde se informe de las características de la alergia alimentaria, sus posibles consecuencias y las normas básicas de actuación ante una reacción se debería exigir su colaboración en:

– Medidas de higiene básicas al manipular alimentos, evitando compartir útiles comunes durante la manipulación, preparación o servicio de alimentos de riesgo.

– Advertir de la presencia de los alérgenos más frecuentes.

– Evitar mezclas innecesarias de alimentos, así como el uso de alimentos reciclados de origen alérgico o incierto.

– Facilitar la información completa de ingredientes, cuando sea requerida.

– Debería ser posible disponer de información sobre los ingredientes de los menús y platos preelaborados.

– En los colegios, se debería disponer de un informe del paciente alérgico, con las indicaciones médicas precisas y la autorización de los padres para el tratamiento con adrenalina. Esta, debería estar en un lugar asequible y conocido por todos. En caso de una reacción alérgica, debería ponerse en marcha un plan de acción de emergencia⁶⁰, que incluya el tratamiento y posterior traslado del paciente a urgencias.

Sólo así, el alérgico se sentirá libre para disfrutar de las comidas sin preocupaciones. De hecho, se sentirá seguro para comer fuera de casa, sabiendo que es posible atender sus demandas con competencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wüthrich B, et al. Lethal or life-threatening allergic reactions to food. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:59-65.
2. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: A 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
3. Acero S, Tabar AI, García BE, Echechipía S, Olaguibel JM. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1999;14:133-137.
4. Audicana MT. Anisakis: su papel en la anafilaxia. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 65-73.
5. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 46): 125-130.
6. Von Starck. Primary allergy and shock. *Monatsschr Kinderbik.* 1926, 32-97.
7. Balyeat RM. Adquisition of specific hypersensitiveness. *South Med J* 1928;21:554.

8. Cohn J. Unusual reactions to slow epinephrine. *J Allergy*. 1938;1939;10:49.
9. Rowe AH. *Clinical allergy*. Philadelphia, Lea and Febiger. 1937;286.
10. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland J.D. Fatal food-induced anaphylaxis. *J Am Med Ass* 1988; 260: 1450-1452.
11. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP, Giannandrea WQ. Fatal and near-fatal food anaphylactic reactions in children and adolescence. *N Engl J Med* 1992;327:380-384.
12. Bock S.A., Muñoz Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-193.
13. Wüthrich B, Ballmer BK. Food-induced anaphylaxis. *Allergy* 2001;67:102-104.
14. García-Ortega P. Los alérgenos ocultos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1999;14:82-84.
15. Kalayci O. Intrauterine cow's milk sensitisation. *Allergy* 2000; 55:408-409.
16. Gerrard IW. Allergy in breast fed babies to ingredients in breast milk. *Annals Allergy* 1975;42:69-71.
17. Van Asperen, et al. Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child* 1983;58:253.
18. Institute of Food Science and Technology. Current Hot Topics. Food Allergens. 1999. <http://www.ifst.org/hotspot19.htm>
19. Caballero MT, García Ara MC, Martín Esteban M, Blanco C, Martín Muñoz F, Ojeda A. Candy Allergy. *Schweiz Med Wschr* 1991;121 (suppl 40/II):92.
20. Enrique E, Cisteró A, Alonso R, San Miguel MM. Egg protein: a hidden allergen in candies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:636.
21. Eric Gershwin M, Ough C, Bock A, Fletcher M, Nagy S, Tuft D. Grand rounds: Adverse reactions to wine. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:411-420.
22. Kroghsbo S, Jensen JR, Bakholt V, Frokier H. Determination of allergenic egg white proteins in pasta products. 8th International Symposium on Immunological, Chemical and Clinical problems of food Allergy. Abstract Book. 2001, 81.
23. Muñoz Pereira M. Reacción a medicamentos en alergia a huevo. En: Sesiones Interhospitalarias Curso 1994-1995. Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Luzán 5, S.A. de Ediciones. 1995; 261-270.
24. Cantani A. Hidden presence of cow's milk proteins in foods. In *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 141-145.
25. Jones RT, Squillace DC, Yungirger JW. Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of a milk-contaminated kosher-pareve-labeled "dairy-free" dessert. *Ann Allergy* 1992; 68:223-227.
26. Gern JE, Yang E, Evrard MH, Sampson HA. Allergic reactions to milk-contained "non-dairy products". *N Engl J Med* 1991;324:976-979.
27. Tarim O. Fatal anaphylaxis in a very young infant possibly due to a partially hydrolyzed whey formula. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1224-1228.
28. Pérez Santos C. Reacciones no tóxicas. Alergia o hipersensibilidad alimentaria. Anafilaxia. Alérgenos ocultos. In: *Reacciones Adversas a Alimentos*. Vol 1. UCB Pharma eds. 2001; 23-37.
29. González Pérez P. Fuentes ocultas de proteínas de leche de vaca. En: Sesiones Interhospitalarias Curso 1998-1999. Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Luzán 5, S.A. de Ediciones. 1999; 63-75.
30. Vidal C, Pérez Carral C, Chomón B. Unsuspected sources of soy-bean exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:350-352.
31. Foucard T, Malmheden Yman I. A study on severe food reactions in Sweden. Is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 1999; 54: 2615.
32. Yunginger JW, Squillace DL, Jones RT, Helm RM. Reacciones anafilácticas fatales inducidas por cacahuetes. *New England and Regional Allergy Asthma Proceedings (Edic Española)* 1990;IV:8-13.
33. Saavedra AM. Las mil caras del cacahuete. *Allergy Asthma Proceedings (Edición Española)* 1990;IV:1-7.
34. Hogendijk S, Eigenmann PA, Hauser C. Le problème des allergènes alimentaires cachés: Deux cas d'anaphylaxie aux protéines de la cacahuete dissimulées dans une sauce pizza. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1134-1137.
35. Yunginger JW. Lethal food allergy in children. *N Engl J Med* 1992;327: 421-422.
36. Steinman HA. "Hidden" allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:241-250.
37. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991;36:857-865.
38. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:900-904.
39. Patel F. Seafood-induced fatal anaphylaxis. *Med Sci Law* 1998, 38:354.
40. Herráez Herrera P. Reacción adversa a jamón contaminado. En: Sesiones Interhospitalarias Curso 1998-1999. Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Luzán 5, S.A. de Ediciones. 1999; 119-125.
41. Blanco C. Búsqueda de alérgenos ocultos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 2000;15:74-78.
42. Taylor S, Hefle SL. Will genetically modified foods be allergenic? *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:765-771.
43. Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. Hazards of unintentional/intentional introduction of allergens into foods. *Allergy* 1997;52:1184-1186.
44. Moseley EB. How to make foods safer-genetically modified foods. *Allergy* 2001;56:61-63.
45. Regulation (EC) N°258/97 of the European Parliament and of the Council of 25 January 1997 concerning novel food ingredients. *Official Journal of the European Communities* N° L43, 14 February 1997.
46. Kanny G, Hautelocque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy* 1996;51:952-957.
47. Woltsche-Kahr I, Aberer W. Recurrent anaphylactic reactions III° following hidden ingestion of sesame seed. 44.
48. Chamorro Gómez M. Anafilaxia por condimentos. En: Sesiones Interhospitalarias Curso 1998-1999. Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Luzán 5, S.A. de Ediciones. 1999; 217-223.
49. Kanny G, Fremont S, Talhourarne G, Nicolas P, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxis to mustard as a masked allergen in "chicken dips". *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75: 340-342.
50. Martínez Gimeno E. Anafilaxia por mostaza. En: Sesiones Interhospitalarias Curso 1992-1993. Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica. Luzán 5, S.A. de Ediciones. 1993; 97-108.
51. Wensing M, Koppelman SI, Penninks AH, Bruijnzeel-Koomen FM, Hnulst AC. Hidden hazelnut is a threat to allergic patients. *Allergy* 2001;56:191-192.

52. Patella V, Gallo L, Ciccarelli A, Leone G, Crescenzo G, Cirillo A. A severe allergic reaction by hidden hazelnut in pizza. *Allergy* 2000; suppl: 219.
53. Beezhold DH, Reschke JE, Allen JH, Kostyal DA, Sussman GL. Latex protein: a hidden food allergen?. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:301-306.
54. Wetli CV, Mittleman RE. The "body packer syndrome" - toxicity following ingestion of illicit drugs packaged for transportation. *J Forensic Sci* 1981;26: 492-500.
55. Crivellaro M, Bonadonna P, Dama A, Senna GE, Mezzelani P, Mistrello G, et al. Severe systemic reactions caused by poppy seed. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:58-59.
56. Gowland MH. Food allergen avoidance- The patient's viewpoint. *Allergy* 2001;56(Suppl. 67):117-120.
57. Crevel RWR. Risk assessment for food allergy-the industry viewpoint. *Allergy* 2001;56:(Suppl. 67):94-97.
58. Taylor SL, Hefle SL. Ingredient and labelling issues associated with allergenic foods. *Allergy* 2001;56:(Suppl. 67):64-69.
59. Norma General de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimentarios. BOE N° 202. Martes 24 Agosto 1999. 31410-31418.
60. AAAAI Board of Directors. Anaphylaxis in schools and other child-care settings. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 173-176.