

Alergia alimentaria a Coca-Cola® y Cola Cao® y su relación con proteínas purificadas de cereales

A. Armentia-Medina, F.J. Martín-Gil, M.L. Arranz-Peña, M.C. Bañuelos-Ramón,
M.C. Navas-Heredia, M. Pardo

Secciones de Alergia, Bioquímica y Pediatría. Hospital Universitario Del Río Hortega. Valladolid.

Fundamento: Los cereales contienen numerosas proteínas con poder alérgico. Se ha considerado que las globulinas y gluteninas son los antígenos responsables de la hipersensibilidad inmediata frente a los cereales ingeridos, mientras que en el asma producida por inhalación de harina (enfermedad del panadero) las albúminas serían los alérgenos más importantes. *Métodos:* Se ha realizado una evaluación de alergenidad de diferentes proteínas purificadas de trigo, cebada y centeno en pacientes que han sufrido reacciones alérgicas graves (asma y anafilaxia) tras la ingesta de Coca-Cola® o Cola Cao®, productos alimentarios que podrían contener cereales en su composición. También se ha comparado la respuesta inmunológica observada con la de pacientes afectados de asma del panadero mediante pruebas *in vivo* (prick y provocaciones orales y bronquiales) e *in vitro* (detección de anticuerpos específicos). *Resultados:* Los pacientes con síntomas alérgicos tras ingesta de Coca-Cola® o Cola Cao® están sensibilizados frente a proteínas purificadas de trigo, cebada y centeno y, en especial, frente a uno de los alérgenos principales del centeno: Sec c 1. *Conclusiones:* El potencial alérgico de los productos evaluados, unido a la elevada presencia de éstos en el mercado, hacen aconsejable la adopción de medidas preventivas para evitar su consumo por personas con sensibilidad comprobada a harina de cereales.

PALABRAS CLAVE: Alergia alimentaria / Asma del panadero / cebada / centeno / Coca-Cola® / Cola Cao® / proteínas purificadas / trigo.

Food allergy to Coca-Cola® and Cola Cao® and its Relation with Purified Cereal Proteins

Background: Cereals contain a large number of allergenic proteins. It has been shown that globulins and gluteins are the antigens responsible for immediate hypersensitivity reactions to ingested cereals, whereas albumins would be the most important allergens in cases of asthma due to flour inhalation (baker's disease). *Methods:* We evaluated the allergenicity of different purified proteins of wheat, barley, and rye in patients who had presented severe allergic reactions (asthma and anaphylaxis) after the ingestion of Coca-Cola® or Cola Cao®, -food products that may contain cereals in its composition. The immunological response was also compared with that of patients with baker's asthma by means of *in vivo* (prick testing and oral and bronchial challenge) and *in vitro* (detection of specific antibodies) tests. *Results:* Patients with allergic symptoms after Coca-Cola® or Cola Cao® ingestion were sensitized against purified wheat, barley, and rye proteins and, particularly, against one of the main rye allergens: Sec c1. *Conclusions:* The allergenic potential of these products together with their popularity in the market, make it recommendable the adoption of prophylactic measures to avoid consumption by persons with known sensitivity to cereal flour.

KEY WORDS: Food allergy / Baker's asthma / Barley / Rye / Coca-Cola® / Cola Cao® / Purified proteins / Wheat.

El trigo, la cebada y el centeno son especies de gramíneas estrechamente relacionadas pertenecientes a la tribu *Triticeae*. En la composición de sus semillas intervienen diferentes clases de proteínas: las solubles (albúminas, en agua; globulinas, en sal; gliadinas, en alcohol y agua) y las insolubles (gluteninas, que son conocidas como prolaminas)²⁻¹². Las proteínas solubles constituyen el 25% de las proteínas de las semillas y numerosos estudios han confirmado su importancia en las respuestas mediadas por IgE, tanto por su papel en la dermatitis atópica¹³ como en la sensibilización inhalatoria⁵⁻¹². Esta última, conocida como asma del panadero, es una enfermedad que ocasiona importantes problemas legales y económicos¹¹. Debido a la gran prevalencia de este tipo de asma en nuestra zona, venimos intentando desde hace años el aislamiento, purificación y evaluación de la alergenicidad de las diferentes proteínas de los cereales causantes de esta enfermedad^{1, 5-10}. En el curso de estas investigaciones se ha evidenciado que las proteínas principales causantes del asma del panadero son proteínas solubles en sal, de 12-15 Kda, pertenecientes a una única familia que incluye varios inhibidores de la alfa-amilasa heterólogos, con un alto grado de presencia en los cereales y con una potencial participación en los mecanismos de defensa de los mismos contra las plagas de almacén que los infestan¹⁴.

Recientes estudios de Sandiford et al¹² han mostrado que las personas sensibilizadas frente a proteínas solubles de trigo son capaces de producir IgE específica también frente a las proteínas insolubles, lo que sugiere que el número de alérgenos involucrados en el desarrollo de hipersensibilidad a cereales es mayor que el que previamente se pensaba.

Animados por estos resultados y ante la observación, por una parte, de que pacientes sensibilizados a cereales sufrían reacciones alérgicas serias a Coca-Cola® o Cola Cao®, y de que, por otra, algunos panaderos de nuestros anteriores estudios referían no tolerar la ingesta de estas bebidas por síntomas tanto digestivos como inhalatorios, se ha considerado procedente: 1) sospechar la presencia de cereales en la composición de tales productos, y 2) valorar la reactividad de las proteínas purificadas de cereales en 9 pacientes que han sufrido reacciones alérgicas serias (síndrome oral más asma o anafilaxia) tras la toma de

Tabla Ia. Datos generales de los pacientes seleccionados: edad, sexo, procedencia rural o urbana, clínica y alimento que causó la reacción

Edad (años)	Sexo	Procedencia	Clínica	Ingestión de:
14	M	Urbana	Anafilaxia	Coca-Cola
14	M	Rural	Rinitis. Urticaria	Coca-Cola
8	M	Urbana	Anafilaxia	Cola Cao
42	V	Urbana	Rinitis	Cola Cao
16	V	Urbana	Asma	Cola Cao
30	M	Urbana	Rinitis. Asma	Coca-Cola y Cola Cao
19	V	Urbana	Rinitis. Asma	Cola Cao
29	V	Urbana	Angioedema Asma Esclerosis Múltiple	Cola Cao
15	M	Urbana	Urticaria, angioedema, anafilaxia. HCAutoimmune	Cola Cao

Tabla Ib. Distribución de las variables edad y sexo

Edad (años)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
0-10	0	1 (11,1%)	1 (11,1%)
11-20	2 (22,2%)	3 (33,3%)	5 (55,5%)
21-30	1 (11,1%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
31-40	0	0	0 (0%)
41-50	1 (11,1%)	0	1 (11,1%)

Edad: x=20,77

Coca-Cola® o Cola Cao®. El fin de este estudio es comprobar si existe sensibilización a cereales en los pacientes con respuesta alérgica a estos alimentos y verificar si el estudio de la reactividad de proteínas purificadas puede ser útil en el diagnóstico y tratamiento de pacientes alérgicos a los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes. El estudio de casos se ha realizado en 9 pacientes afectados de síntomas anafilactoides o asma tras el consumo de Cola Cao® o Coca-Cola® (tablas Ia y Ib). Cinco sufrían urticaria-angioedema e hipotensión y el resto, rinoconjuntivitis y asma de aparición inmediata tras la ingesta de estos alimentos o en la primera hora. En todos los pacientes los síntomas habían

Tabla II. Resultados de las pruebas *in vivo* e *in vitro* realizadas a los pacientes^a

Pac	PRUEBAS CUTÁNEAS (+ o -) Área en mm ²										IgE específica Clase de Rast			PROVOCACIÓN ORAL (g)							Provocación bronquial		
	t	cb	c	bma	c16	sec	mal	caf	cc	cl	t	cb	c	t	cb	c	mal	caf	cc	cl	t	cb	c
1	44	38	15	42	0	13	35	0	0	23	2	0	1	-	5	-	5	-	-	2	-	-	-
2	0	29	0	41	23	0	38	0	0	22	-	2	-	-	5	-	5	-	+	10	-	-	-
3	38	28	13	29	28	12	25	0	0	19	2	4	2	-	1	-	-	-	-	5	-	-	-
4	30	34	29	38	22	0	32	0	0	29	2	2	3	-	5	-	-	-	+	10	-	-	-
5	18	31	0	42	12	0	32	0	0	29	1	1	1	-	5	-	5	-	+	5	-	+	+
6	36	42	12	34	0	0	42	0	0	21	3	2	2	-	5	-	10	-	+	5	+	+	+
7	48	52	39	52	19	21	40	0	0	3	3	3	3	-	10	-	10	-	+	-	+	+	+
8	38	59	15	67	12	21	89	10	0	58	-	-	3	-	5	-	5	-	+	-	-	-	+
9	16	48	52	39	12	0	35	12	0	19	-	-	2	-	5	-	10	-	+	-	-	-	-
Pp	22	0	0	12	19	0	10	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Ja	41	35	30	29	31	22	18	0	0	11	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Rr	39	28	24	32	41	16	23	0	0	0	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Ec	34	28	20	31	22	19	12	0	0	10	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Ja	39	28	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Oe	28	30	10	32	31	0	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Pp	16	0	12	8	0	17	0	0	0	0	3	-	2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Jh	36	22	20	26	30	22	16	0	0	8	3	3	3	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+
Jc	19	20	0	21	18	0	12	0	0	8	1	2	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-

^a Los casos del 1 al 9 corresponden a pacientes alérgicos por ingestión de Coca-Cola®/Cola Cao® (el caso 7 es panadero y no tolera el Cola Cao®). El resto de pacientes tienen asma del panadero.

t= trigo; cb= cebada; c= centeno; bma= alergen principal purificado de cebada, inhibidor glicosilado de α-amilasa; c16= alergen principal purificado de trigo, inhibidor de α-amilasa, glicosilado; sec= inhibidor de α-amilasa, no glicosilado, de centeno; mal=malta, caf= cafeína; cc= Coca-Cola®; cl= Cola Cao®

estado precedidos de síndrome oral. Dos de los pacientes estaban diagnosticados de enfermedades autoinmunes: esclerosis múltiple uno y hepatitis crónica autoinmune el otro. La edad media de estos pacientes es de 21 años y el intervalo de edades, de 8 a 42 años. Uno de los pacientes había sido panadero y otro relacionaba sus síntomas con la toma de ciertos preparados de café soluble. Sólo una paciente procedía del medio rural. Seis afectados tenían antecedentes familiares atópicos conocidos. Todos presentaban estudios alergológicos previos en los que destacaba su hipersensibilidad cutánea frente a cereales. Cuatro estaban sensibilizados a pólenes de gramíneas y dos a *Lepidoglyphus destructor*.

Como controles se seleccionaron 9 pacientes con asma del panadero, con una media y rango de edades (22 ± 9 años) similares al grupo de casos estudiados, sin reacciones previas a Coca-Cola® y Cola Cao®, y diagnosticados previamente de sensibilización a cereales por prueba cutánea, RAST y provocación inhalatoria.

Todos los pacientes fueron informados de la naturaleza del estudio, otorgaron su consentimiento al mismo por escrito y fueron protegidos por las medidas de seguridad previstas para situaciones problemáticas.

Pruebas cutáneas. Se han realizado por la técnica de *prick* utilizando un panel estándar de alérgenos al que se han añadido los siguientes: extractos comerciales de trigo, centeno y cebada (Laboratorios Leti, Madrid) estandarizados biológicamente (100 HEP/ml); Coca-Cola®, extracto de Cola Cao® en suero fisiológico (1/10 p/V), extracto de malta de cebada en suero fisiológico (1/10 p/V); cafeína en polvo en vehículo acuoso (1/10 p/V); y extractos mayoritarios purificados pertenecientes a la familia de inhibidores de α-amilasa-tripsina de trigo, cebada y centeno, denominados WTAI-cm16 (un inhibidor tetramérico glicosilado de trigo), BMAI-1 (un inhibidor monomérico de cebada) y Sec c 1 (un inhibidor no glicosilado de centeno), en concentraciones de 40 µg/ml. Adicionalmente, en el grupo de los panaderos se habían ensayado,

en experiencias previas, los alergenos R1 (el inhibidor 1 de α -amilasa de centeno), R2 (el inhibidor 2 de α -amilasa de centeno), R3 (el inhibidor 3 de α -amilasa de centeno) y RDAI-1 (el inhibidor dimérico de α -amilasa de centeno), en concentraciones de 40 μ g/ml.

El área de las pápulas obtenidas se ha medido con un planímetro HAFF- 317.

Pruebas de provocación oral con trigo, cebada, centeno, Cola Cao® y Coca-Cola®. Dado que la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio han presentado clínicamente como primera manifestación de su sensibilidad un síndrome alérgico oral, se ha procedido a una prueba de provocación a doble ciego controlada por placebo en el caso de los extractos de harina de cereales y provocación abierta en el caso de la Coca-Cola® y Cola Cao® (ante la dificultad de enmascarar el sabor de estas bebidas). En el procedimiento, se han intentado seguir las recomendaciones de Bock et al¹⁷. Todas las pruebas se han realizado a primera hora de la mañana con el paciente en ayunas; en cada caso se ha determinado la latencia de la reacción y se ha sumado 15 minutos a la misma.

Desde hacía al menos 2 meses los pacientes no habían ingerido Coca-Cola® o Cola Cao®, aunque sí consumían alimentos con cereales (pan, galletas). La administración de dosis crecientes de alimento o placebo, separadas por el intervalo de latencia, se ha realizado en dos días diferentes. En los casos en que la provocación ha resultado positiva, el tratamiento ha sido precoz, sin esperar a que se desarrollara el cuadro clínico completo. En los pacientes en los que estas bebidas habían provocado asma, se ha realizado también una provocación inhalatoria, según procedimiento previamente descrito¹⁶.

Para la provocación oral con harinas de trigo, cebada y centeno (recientes y sin procesado alguno), se han utilizado medidas de 1-5 y 10 g de cada harina de cereal, administradas al paciente dispersadas en zumo (10 ml). El paciente debía mantener la bebida al menos 10 segundos en la boca antes de tragarla. Como placebo se ha utilizado lactosa, excepto en el caso de que el paciente fuera alérgico a la leche, en el que se ha cambiado por almidón. La administración de dosis crecientes de alimento o placebo, separadas por el intervalo de latencia, se ha realizado en dos días diferentes.

La dosis máxima de alimento acumulado ha sido de 15 g.

Prueba de provocación bronquial. La provocación inhalatoria se ha realizado con extractos comerciales de trigo, centeno y cebada (Laboratorios Leti, Madrid) en todos los pacientes que referían síntomas compatibles con asma. Se ha realizado siguiendo la técnica de Chai con pequeñas modificaciones¹⁵ y según estudios previos¹⁶.

Detección de IgE específica. Se ha realizado según la técnica de RAST (Phadebas Pharmacia, Uppsala, Suecia). Los resultados se han expresado en clases de RAST

Análisis estadístico. Todos los datos de las variables cualitativas y cuantitativas consideradas en el estudio se han sometido a análisis estadístico con el programa SPSS para MS Windows.

RESULTADOS

Del grupo de pacientes que han presentado problemas por ingesta de Coca-Cola® o Cola Cao®, cuatro han sufrido reacciones anafilactoides tras tomar Coca-Cola® (en dos de ellos asociada a intolerancia a Cola Cao®) y siete han padecido síntomas después de ingesta de Cola Cao® (alimento que ha provocado asma grave a 4 de estos pacientes) (tabla II). Sin embargo, ninguno de los pacientes ha presentado respuesta cutánea positiva a Coca-Cola® y todos han respondido a Cola Cao®. Los antígenos que han desarrollado más respuestas positivas han sido, en orden decreciente, malta, cebada y su antígeno principal BMAI-1, trigo, centeno, el alergeno principal glicosilado de trigo WTAI-cm16, el antígeno mayor del centeno Sec c 1 y, finalmente, cafeína (que sólo dio positividad cutánea en dos pacientes).

La mayor media de clase de RAST en estos pacientes se ha alcanzado para centeno. Se ha conseguido una respuesta a la provocación oral con cebada en todos los pacientes y con malta en siete de ellos. La provocación oral con Coca-Cola® ha sido positiva en 7 pacientes y con Cola Cao® en 6 pacientes. De los 4 pacientes que tenían asma, dos han mostrado una respuesta bronquial positiva a la provocación con harina de trigo, tres a cebada y los cuatro a centeno.

Dentro del grupo de pacientes control, sensibilizados a cereales por vía inhalatoria (asma del

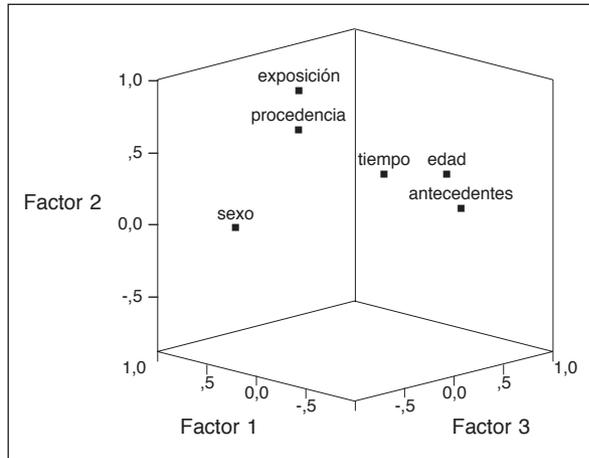


Fig. 1. Gráfico de dispersión 3-D tras análisis factorial de los datos de edad, sexo, procedencia (rural o urbana), exposición (oral o inhalatoria), tiempo (duración del contacto con el alérgeno) y antecedentes (familiares atópicos o no), para los pacientes objeto de estudio.

panadero), ninguno ha presentado respuesta cutánea positiva a cafeína y Coca-Cola®, y sólo cuatro han respondido al *prick* con Cola Cao®. Los antígenos más sensibilizantes por esta vía han sido, en orden decreciente: trigo, el antígeno mayor de la cebada (BMAI-1), centeno, cebada, el antígeno mayor de trigo, el antígeno mayor de centeno, malta y Cola Cao®. La mayor media de clase de RAST ha correspondido a trigo ($2,0 \pm 0,5$), seguido por centeno y cebada. La provocación oral sólo ha sido positiva con cebada en un paciente y Coca-Cola® en dos pacientes. La provocación bronquial con harina de trigo ha sido positiva en todos los pacientes, con harina de cebada en dos de ellos y con harina de centeno, en tres casos.

El análisis por gráficos de factores de las respuestas de sensibilización de los pacientes, según las diversas variables de estudio, ha permitido agrupar éstas como resultado.

Así, del análisis de la figura 1 parece evidente la existencia de un agregado (*cluster*) entre las variables antecedentes familiares, edad y tiempo de exposición a cereales, con la aparición de la clínica: ésta resulta más evidente en función de un mayor tiempo de exposición, para una media de edad de 21 años y ante la existencia de antecedentes familiares atópicos (que podrían favorecer

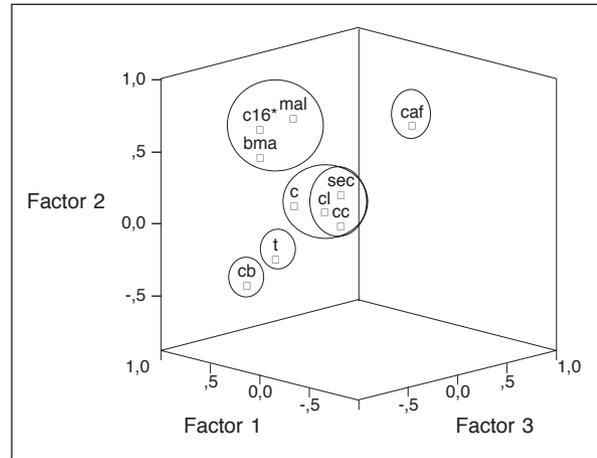


Fig. 2. Gráfico de dispersión 3-D tras análisis factorial de los datos de sensibilización, vía digestiva, a: extracto comercial de trigo (t); extracto comercial de cebada (cb); extracto comercial de centeno (c); malta (mal); cafeína (caf); WTAI-CM16, el alérgeno principal purificado de trigo, inhibidor de α -amilasa, glicosilado (c16); BMAI-1, el alérgeno principal purificado de cebada, inhibidor de α -amilasa, glicosilado (bma); Sec c 1, el alérgeno principal del centeno, inhibidor de α -amilasa, no glicosilado (sec); Coca-Cola® (Cl); y Cola Cao® (cl), para los pacientes objeto de estudio.

la expresión clínica de la sensibilización). Otras variables interrelacionadas son el medio de procedencia del paciente (rural o urbano) y la vía de exposición (inhalatoria o alimentaria), cuya asociación puede justificarse, al menos, por la constatación de que la vía inhalatoria es más frecuente en el medio rural. El sexo, sin embargo, ha resultado ser una variable no asociada con las restantes estudiadas.

El examen de las asociaciones de variables para el grupo de pacientes sensibilizados por vía digestiva, que se muestra en la figura 2, destinado a poner de manifiesto las afinidades de composición entre los diversos alérgenos estudiados (los extractos comerciales de trigo, centeno y cebada precursores, y sus respectivos alérgenos mayoritarios purificados), ha llevado a la observación inédita de una relación estrecha entre Coca-Cola®, Cola Cao® y el alérgeno mayor del centeno Sec c 1. Otro *cluster* de asociación, también evidente, es el constituido por malta y los alérgenos mayoritarios de trigo y cebada (WTAI-CM16* y BMAI-1, respectivamente), que tienen en común ser proteínas glicosiladas.

La escasa proximidad en el espacio factorial de las respuestas de los alérgenos comerciales de trigo, cebada y centeno (que denotan formas de sensibilización bastante independientes) es un reflejo de las diferencias en su composición global, suficientemente representativas y sólo superadas por la cafeína (cuya alejada ubicación en el diagrama común sugiere una casi completa falta de relación con la sensibilización a cereales).

El gráfico de factores correspondiente al grupo de pacientes con sensibilización por vía inhalatoria (asma del panadero) (fig. 3) muestra una cerrada asociación en la actividad de los alérgenos purificados de la α -amilasa de trigo (WTAI-1- CM16*) con el de la cebada BMAI-1, como ocurría en el grupo de pacientes con sensibilización digestiva. La respuesta a otros alérgenos no glicosilados (Sec c 1, BDP, R1, R2, R3 y WDAI) parece cursar por caminos diferentes de sensibilización.

DISCUSIÓN

La mayor o menor frecuencia de sensibilización frente a determinados alimentos no sólo depende de su propio poder de actuar como alérgenos, sino también de los hábitos alimenticios propios de cada área geográfica. En España, las harinas de cereales se han introducido progresivamente en los lactantes y en la actualidad constituye la principal fuente de alimentación desde los 3 meses de vida; ésta puede ser, entre otras, una vía de sensibilización, puesto que importantes cantidades de proteínas de cereales llegan al tubo digestivo en etapas tempranas de inmadurez inmunológica. Contra esta hipótesis, muy pocos estudios han demostrado una disminución de la frecuencia de rinitis o asma en los grupos sometidos a intervención dietética desde el nacimiento, si bien es una medida terapéutica difícil de controlar¹⁸.

Debe considerarse que la harina es una fuente sensibilizante compleja de la que forman parte elementos vegetales (pólenes de cereales, proteínas del endospermo del grano, esporas y hongos), distintos aditivos como la α -amilasa² y alérgenos de artrópodos como parásitos del grano, cucarachas y ácaros (principalmente de almacenamiento), que se consideran, a su vez, potentes alérgenos¹⁹⁻²¹.

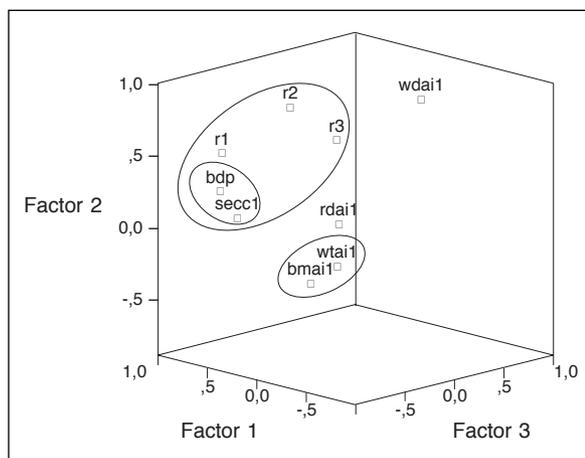


Fig. 3. Gráfico de dispersión 3-D tras análisis factorial de los datos de sensibilización, vía inhalatoria, a: WTAI-CM16, el alérgeno principal purificado de trigo, inhibidor de α -amilasa, glicosilado (c16); WDAI-1, el alérgeno dimérico mayoritario de trigo, inhibidor de α -amilasa (wdai1); BMAI-1, el alérgeno principal purificado de cebada, inhibidor de la amilasa, glicosilado (bmai1); BDP, el inhibidor dimérico de la α -amilasa de la cebada (bdp); R1, el inhibidor 1 de α -amilasa de centeno; R2, el inhibidor 2 de α -amilasa de centeno; R3, el inhibidor 3 de α -amilasa de centeno; RDAI-1, el inhibidor dimérico de α -amilasa de centeno (rdai1); Sec c 1, el alérgeno principal del centeno, inhibidor de α -amilasa, no glicosilado (secc1), para 9 pacientes.

Las albúminas y globulinas del grano de cereal parecen ser las proteínas con mayor protagonismo en el desencadenamiento de reacciones de hipersensibilidad inmediata²⁻⁵. Diferentes investigadores han confirmado la presencia de IgE específica frente a albúminas y globulinas en el suero de niños con alergia alimentaria a cereales y con asma del panadero, pero no en los pacientes con enfermedad celíaca³⁻²². Sin embargo, mientras que la sensibilización inhalatoria a harina de cereales es una de las formas de alergia ocupacional más estudiada, existen pocos estudios sobre los alérgenos específicos responsables de reacciones alérgicas tras la ingesta de estas proteínas²².

Entre los alérgenos purificados causantes del asma del panadero destacan varias proteínas solubles en sal como alérgenos principales; todas proceden del endosperma del grano de cereal, poseen pesos moleculares comprendidos entre 12 y 15 Kda y pertenecen a una misma familia de inhibidores de α -amilasa y tripsina^{1, 5-10}. Estas proteínas

parecen estar involucradas en mecanismos de defensa de las plantas mediante la inhibición de las α -amilasas digestivas de diferentes parásitos^{23,24}.

Tras la caracterización, aislamiento y purificación de los inhibidores de α -amilasa, el análisis del papel alergénico de proteínas de cereales en alérgicos a determinados alimentos (como Coca-Cola® y ciertos preparados de cacao y café soluble) nos ha llevado a mostrar su posible utilidad en el diagnóstico de alergia alimentaria encubierta a cereales. Los cereales están considerados entre los 6 alimentos que más alergia alimentaria originan entre la población, pero a diferencia de alimentos como el huevo, la leche o frutos secos, se consumen unidos a otros alimentos que enmascaran su papel alergénico. Esto es lo que podría ocurrir en el caso de la Coca-Cola® y Cola Cao®.

Los resultados del presente estudio sugieren no sólo el hecho de que los alimentos estudiados podrían contener cereales, sino que las pruebas *in vivo* con proteínas purificadas pueden servir para elaborar el alergograma de este tipo de sensibilización. Del análisis de los gráficos de factores de este estudio, parece evidente que la sensibilización frente a las diferentes proteínas de los cereales se produce por diferentes vías de respuesta inmunológica: los alérgenos glicosilados aparecen relacionados con el asma por inhalación y los no glicosilados, como el alérgeno mayor del centeno Sec c 1, con los cuadros de asma por ingestión (como lo confirma el hecho de que la totalidad de pacientes que sufrían asma tras ingesta de estos alimentos presentaron provocación bronquial positiva). La naturaleza glicosilada o no de los alérgenos resulta, así, eficaz para explicar las diferencias de reactividad de los antígenos R1 y R2 de centeno (no glicosilados) con la del inhibidor monomérico de cebada BMAI1 (glicosilado), pese al hecho de que los tres comparten idénticas secuencias aminoterminales y pertenecen a la misma subfamilia: la alta reactividad o capacidad de unión a la IgE de la BMAI1 en pacientes con asma del panadero contrasta con la falta de respuesta a los alérgenos del centeno cuando son inhalados y no ingeridos (como se puede observar en los test de provocación inhalatoria en el segundo grupo de pacientes con asma del panadero).

El resultado anterior no excluye que una misma proteína pueda ser reactiva por ingesta e inhalación (pues aquél sólo establece diferencias de gra-

do). De hecho, recientes estudios de James y Sampson²⁵ han demostrado que el inhibidor de la α -amilasa del trigo que origina la enfermedad del panadero es un alérgeno relevante en pacientes con reacciones de hipersensibilidad tras ingesta de trigo, con lo que se concluye que la misma proteína es reactiva por ambas vías. Estos hallazgos, junto con los ya mencionados de Sandiford et al¹², permitirían definir el comportamiento general como una expresión multigénica de la familia de inhibidores de α -amilasa en diferentes cereales. De este modo, las especies de la tribu *Triticeae* se pueden considerar como diferentes manifestaciones de un genoma similar y la sensibilización a sus diferentes proteínas podría explicar la variabilidad en los hallazgos clínicos y en la respuesta terapéutica de pacientes con sensibilización a diferentes harinas de cereales.

Finalmente, como aplicación de los resultados del presente estudio y de los autores citados, es posible ofrecer las siguientes sugerencias de aplicación clínica: 1) los pacientes con síntomas alérgicos tras la ingesta de Coca-Cola® y Cola Cao® pueden estar sensibilizados a cereales, principalmente a proteínas de centeno en los casos de asma y a cebada en los de anafilaxia, y 2) la purificación y aislamiento óptimos de los alérgenos mayores para su utilización en test *in vivo* e *in vitro* puede ser de gran importancia en el diagnóstico de estas enfermedades.

AGRADECIMIENTOS

A los Drs. Rosa Sánchez Monge, Gloria García Casado y Gabriel Salcedo por la lectura crítica del estudio y sus correcciones. A todos los miembros de la Secciones de Alergia y Bioquímica del Hospital Universitario Del Río Hortega.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armentia A, Sanchez-Monge R, Gómez L, Barber D, Salcedo G. In vivo allergenic activities of eleven purified members of a major allergen family from wheat and barley flour. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 410-5.
2. Baur X, Fruhman G, Haug B, Rasche B, Reiher W, Weiss W. Role of *Aspergillus* α -amylase in baker's asthma. *Lancet* 1986; 1: 43.

3. Baldo BA, Wrigley CW. IgE antibodies to wheat flour components. Studies with sera from subjects with baker's asthma or coeliac condition. *Clinical Allergy* 1978; 9: 109-24.
4. James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat α -amylase inhibitor: A second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 239-44.
5. García Casado G, Armentia A, Sánchez-Monge R, Malpica JM, Salcedo G. Rye flour allergens associated with baker's asthma. Correlation between *in vivo* and *in vitro* activities and comparison with their wheat and barley homologues. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 428-35.
6. Barber D, Sánchez-Monge R, Gómez L, Carpizo J, Armentia A, López C, et al. A barley inhibitor of insect alpha-amylase is a major allergen associated with baker's asthma. *FEBS Lett* 1989; 348: 119-22.
7. Sánchez-Monge R, Gómez I, Barber D, López C, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma. Glycosylated subunits of the alpha-amylase inhibitor family have enhanced IgE-binding capacity. *Biochem J* 1992; 281: 401-5.
8. Armentia A, García Casado G, Sánchez Monge R, Salcedo G. *In vivo* and *in vitro* activities of purified allergens from rye flour. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 204.
9. García Casado, Sanchez Monge, Chrispeels MJ, Armentia A, Salcedo G. Role of complex asparagine-linked glycans in the allergenicity of plant glycoproteins. *Glycobiology* 1996; 6: 471-7.
10. Sánchez-Monge R, García Casado G, López Otín C, Armentia A, Salcedo G. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clinical Exp Allergy* 1997; 27: 1130-37.
11. Cockcroft DM. Occupational asthma. *Ann Allergy* 1990; 65: 169-75.
12. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, Welch JA, Jones MG, Tee RD, et al. Identification of the major water/salt insoluble proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clinical and experimental Allergy* 1997; 27: 1120-9.
13. Varjonen E, Savolainen J, Mattila L, Kalimo K. IgE binding components of wheat, rye, barley and oats recognized by immunoblotting analysis with sera from adult atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 :481-9.
14. García Olmedo F, Salcedo G, Sánchez Monge R, Gómez L, Royo J, Carbonero P. Plants proteinaceous inhibitors of proteins and alpha-amylase. *Oxford Surv Plant Mol Cell Biol* 1987; 4: 275-334.
15. Chai H, Farr R, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-31.
16. Armentia A, Martín J, Quintero A, Fernández A, Barber D, Alonso E, et al. Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy* 1991; 65: 265-72.
17. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-97.
18. Zeiger RS, Helller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA. Genetic and environmental factor affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 110-27.
19. Armentia A, Martínez A, Castrodeza R, Martínez J, Jimeno A, Méndez J, et al. Occupational allergic disease in cereal workers by stored grain pests. *J Asthma* 1997; 34: 69-378.
20. Armentia A, Tapias J, Barber D, Martín J, De la Fuente R, Sánchez P, et al. Sensitization to storage mite *Lepidoglyphus destructor* in wheat flour respiratory allergy. *Ann of Allergy* 1992; 68: 398-430.
21. Blanco C, Castillo R, Ortega N, Álvarez M, Aarteaga C, Barber D, et al. Asthma due to ingestion of contaminated flour. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 323-324.
22. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 341-51.
23. Gómez L, Sánchez Monge R, García Olmedo F, Salcedo G. Wheat tetrameric inhibitors of insect (-amylases:allopoloid heterosis at the molecular level). *Proc Natl Acad Sci. USA* 1989; 86: 3242-46.
24. Gutiérrez C, Sánchez Monge R, Gómez L, Ruiz Tapiador M, Castañera P, Salcedo G. α -Amyllase activities of agricultural insect pests are specifically affected by different inhibitor preparations from wheat and barley endosperm. *Plant Science* 1990; 72: 37-44.
25. James JM, Sampson HA. An overview of food hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 67-78.